

Untersuchungen zur Diagnostizierung
heterozygoter Genträger des
adrenogenitalen Syndroms (AGS)

Hildegard Mauer

Kass
München
84



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUS DER ENDOKRINOLOGISCHEN ABTEILUNG: LEITER PROF.D.KNORR
IM DR.V.HAUNERSCHEN KINDERSPITAL
DIREKTOR: PROF.DR.B.HADORN

UNTERSUCHUNGEN ZUR DIAGNOSTIZIERUNG HETEROZYGOTER
GENTRÄGER DES ADRENOGENITALEN SYNDROMS (AGS)

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten
Medizin an der Ludwig Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt von
Hildegard Mauer
aus
München
1983

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. D. Knorr
Mitberichterstatter: Prof. Dr. H. B. Hadorn
Dekan: Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung: 27.03.1984

Herrn Professor Dr. D. Knorr danke ich für die freundliche Überlassung des Themas und seine stetige Bereitschaft beratend zu betreuen. Für die technische Unterstützung danke ich den Assistentinnen des endokrinologischen Labors. Frau Dr. Messerer vom Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Statistik u. Biomathematik danke ich für die statistische Anleitung.

INHALTSVERZEICHNIS

I. EINLEITUNG

Häufigkeit, Erbgang, Ätiologie und Klinik
des AGS

II. PROBLEMSTELLUNG

III. PATIENTENGUT UND METHODE

1. Patientenkollektiv
2. Testdurchführung
3. Stimulationstest
4. Steroidbestimmung
5. Statistik

IV. ERGEBNISSE

1. Zusammenhang zwischen 17-OH-Progesteron-
Anstieg und klinischer Symptomatik bei
klinisch auffälligen Mädchen
2. Biochemische Elterntestung mutmaßlich
heterozygoter Mädchen
3. Reproduzierbarkeit des ACTH-Stimulations-
tests (Synacthentest)

V. DISKUSSION

VI. ZUSAMMENFASSUNG

VII. LITERATURVERZEICHNIS

I. EINLEITUNG

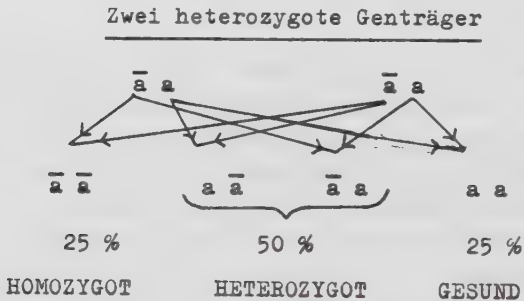
1. Häufigkeit, Erbgang, Ätiologie und Klinik des AGS

Von der Medizin werden in immer größer werdendem Umfang neben der kurativen Leistung Maßnahmen der Prävention gefordert. Ein großes Feld bilden dabei die Erbkrankheiten, bei denen durch das Aufdecken der genetischen Zusammenhänge, der Suche nach therapeutischen Möglichkeiten und daraus folgend durch die Beratung der Eltern die Weichen für Gesundheit oder Leiden der Kinder gestellt werden.

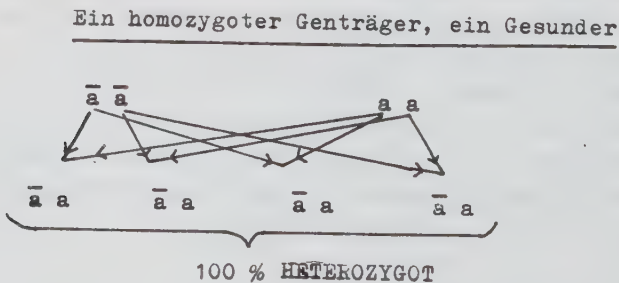
Logischerweise müssen die Bemühungen dabei zuerst den häufig vorkommenden Erbkrankheiten gelten. Die häufigste endokrine Erkrankung des Kindesalters und zugleich eine Erbkrankheit ist das adrenogenitale Syndrom (AGS).

Prader et al. (56) haben es 1962 als autosomal rezessiv vererbte Stoffwechselstörung der Nebennierenrinde klassifiziert. Die Häufigkeit dieser Erkrankung beträgt nach Mauthe et al. (43) im Einzugsbereich der von Haunerschen Kinderklinik 1 : 7000. Nach dem Gesetz von Hardy-Weinberg ist dabei die Heterozyotenfrequenz $2 \sqrt{1:7000} = 1 : 42$. Das bedeutet, daß jeder 40. ein Gen besitzt, das die Fehlinformation für AGS enthält. Nur durch das gesunde zweite Gen des entsprechenden Genpaares kommt es nicht zur manifesten Erkrankung.

Beim Zusammentreffen von zwei heterozygoten Genträgern für AGS gelten für deren Kinder die von Mendelschen Vererbungsgesetze.

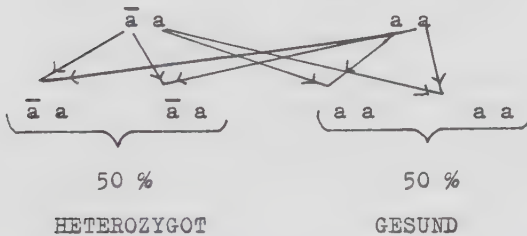


Man erkennt, daß mit einer Wahrscheinlichkeit von 25 % die Kinder homozygote Genträger für AGS sind. Für die genetische Beratung ist dieses Zusammentreffen bedeutsamer als das Zusammentreffen eines homozygoten Genträgers mit einem Gesunden, da hierbei zwar alle Kinder ein krankes Gen erhalten aber kein Kind manifest erkrankt, wie im Folgenden dargelegt ist.



Wenn man durch genetische Beratung vermeidet, daß zwei heterozygote Partner gemeinsam Kinder zeugen, sondern erreicht, daß ein heterozygoter Genträger nur Kinder mit einem AGS-Gesunden zeugt, so sind zwar 50 % der Kinder heterozygote Genträger, jedoch wird ebenfalls keines manifest an AGS erkrankt sein.

Ein heterozygoter Genträger, ein Gesunder



Heterozygotes und homozygotes Genträgertum für AGS sind abstrakte Begriffe, was bedeuten sie für den Betroffenen und wodurch wird ihre Erkrankung hervorgerufen?

Bereits 1956 hatte CHILDS et al. (13) das AGS als Störung der Nebennierenrindenfunktion beschrieben. BONJIOVANNI et al. (10) zeigten 1967, daß es sich in 90 % der Fälle um einen Mangel der C-21-Hydroxylase auf dem Syntheseweg vom Cholesterol zum Cortison beziehungsweise zum Aldosteron handelt. Je nach Beteiligung der Aldosteronsynthese entsteht ein AGS mit oder ohne Salzverlustsyndrom. Ob es sich dabei um eine quantitativ unterschiedliche Beeinträchtigung der C-21-Hydroxylase handelt,

wie es Untersuchungen von BONGIOVANNI und EBERLEIN (41) und RÖSLER et al. (82) ergaben, oder um zwei verschiedene C-21-Hydroxylasen nach PHAM-HUU-TRUNG et al. (53), (56) ist noch nicht restlos geklärt. In einer Familie tritt die Erkrankung immer in der gleichen Form, entweder mit oder ohne Salzverlustsyndrom auf. Der Anteil der Salz verlierenden Form am AGS insgesamt wird dabei in der Literatur zwischen 30 bis 50 % beschrieben. (43, 58,).

Wegen der mangelhaften Cortisol synthese kommt es auf der hypophysären Achse zu keiner hemmenden Rückkopplung und dadurch zur überschießenden ACTH-Ausschüttung. Die verstärkte ACTH-Ausschüttung führt zu einem vermehrt beschrittenen Syntheseweg vor dem Enzymblock und dadurch zu einer Anhäufung von Substraten der Cortisolvorstufen und Nebenprodukte. Bei homozygot an AGS Erkrankten ist deshalb der Plasmaspiegel von 17-OH-Progesteron bis auf das 100-fache der Norm erhöht.

Da bei der Erkrankung jedoch der Stoffwechselweg der adrenalen Androgene durch den Enzymblock nicht betroffen ist, werden diese vermehrt synthetisiert. Es kommt zur erhöhten Androstendion- bzw. Testosteron-Produktion. (Siehe Abbildung 1)

Abb. 1 Syntheseweg der Steroidhormone.

Die Querbalken zeigen die Angriffspunkte der C-21-Hydroxylase

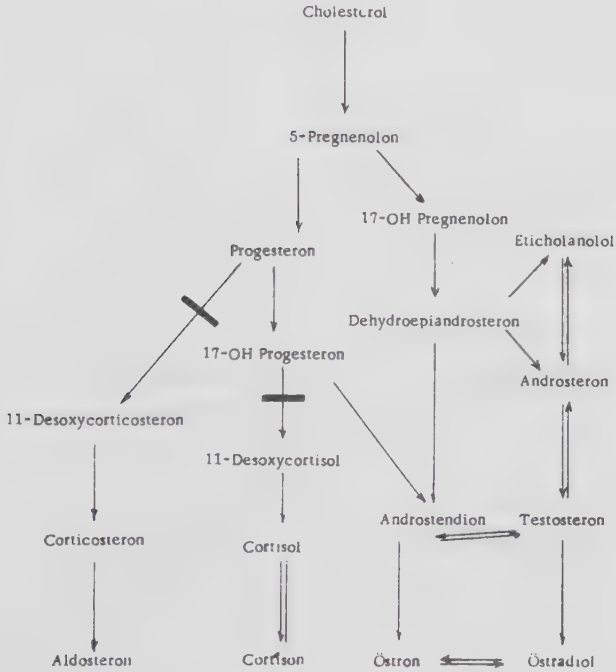
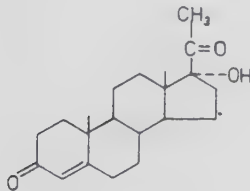
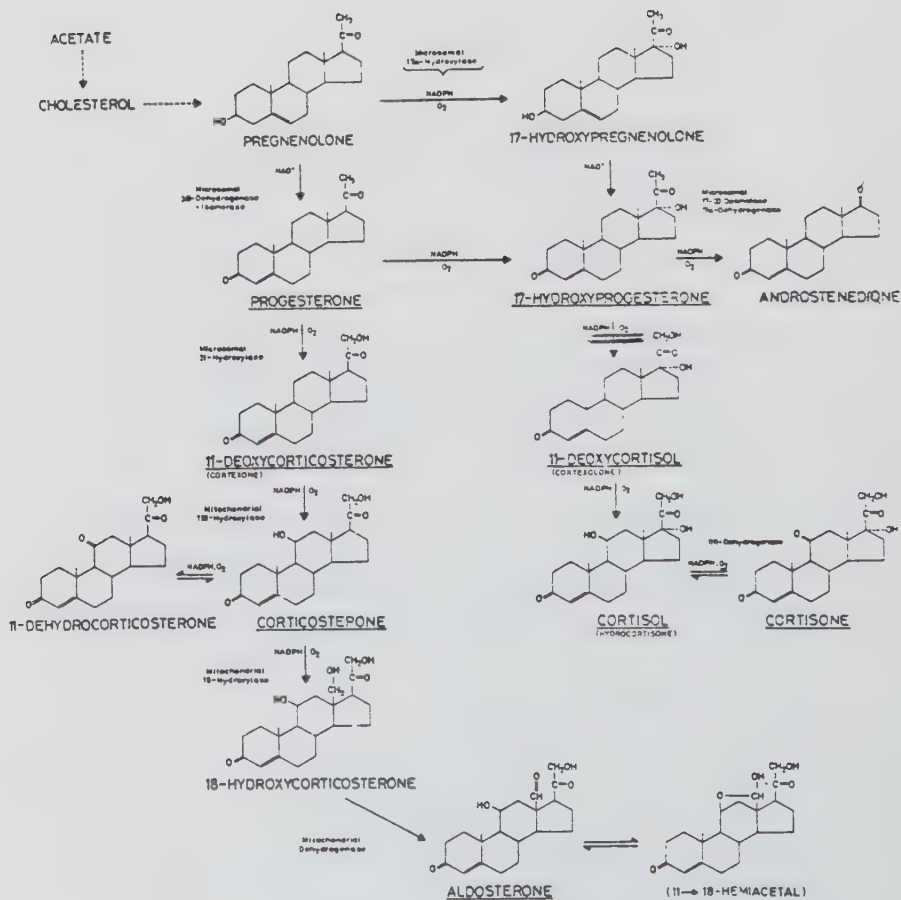


Abb. 17-Hydroxyprogesteron

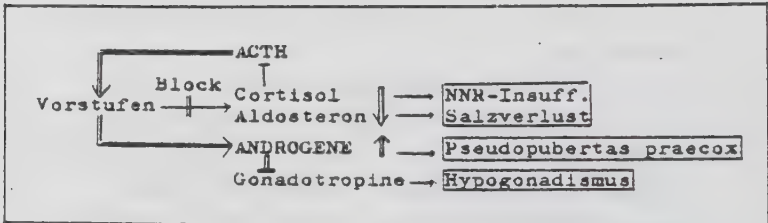




Die erhöhten Androgenspiegel im Blut führen zu folgender verschiedener klinischer Symptomatik:

1. Durch die ständige ACTH-Ausschüttung kommt es zur Nebennierenrindenhyperplasie.
2. Durch die mangelnde Cortisolproduktion sind alle Symptome der Nebennierenrindeninsuffizienz vorhanden.
3. Bei gleichzeitiger verminderter Aldosteronsynthese kommt es zum Salzverlustsyndrom.
4. Die Patienten sind als Kinder verhältnismäßig zu groß, als Erwachsene jedoch durch den vorzeitigen Schluß der Epiphysenfugen relativ zu klein.
5. Bei Knaben steht die verstärkte und vorzeitige Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale im Gegensatz zu ihrem Hypogonadismus. (Iso-sexuelle Pseudopubertas praecox)
6. Bei Mädchen kommt es androgenbedingt zur Virilisierung des äußeren Genitales (Pseudohermaphrodisismus feminismus) und im Laufe der Entwicklung ohne Behandlung zur Ausbildung einer heterosexuellen Pseudopubertas praecox. Androgenbedingte Reifezeichen wie prämatüre Pubarche treten vor den östrogenbedingten wie der Brustentwicklung in Erscheinung. (BLUNCK (9)).
7. Heterozygote Mädchen zeigen ebenfalls Virilisierungserscheinungen unterschiedlichen Ausprägungsgrades wie Hypertrichose, Hirsutismus, Klitorishypertrophie und prämatüre Pubarche.

Abb. 3 Durch den C-21-Hydroxylasemangel bedingte Veränderungen im Steroidmetabolismus der Nebennierenrinde und seine klinischen Auswirkungen.



Da die beschriebenen klinischen Erscheinungen letztlich alle mit dem Cortisolmangel korrelieren liegt die Therapiemöglichkeit in einer frühzeitigen Erkennung und der lebenslangen bedarfsangepassten Substitution der Corticosteroide. Um das "Patiententum für AGS" vermeiden zu können müssen zwei Forderungen erfüllt sein:

1. Die heterozygote Anlage für AGS muß klinisch vermutbar und biochemisch nachweisbar sein, um einerseits Heterozygote sicher zu erkennen und andererseits niemand fälschlich als heterozygot zu stempeln.
2. Der heterozygote Genträger müßte mit den Konsequenzen seiner Erkrankung bei der Partnerwahl vertraut sein.

II. PROBLEMSTELLUNG

Knorr und Mitarbeiter bemerkten, daß Mütter gesicherter AGS-Patienten überdurchschnittlich häufig an Hirsutismus, Hypertrichose und Zyklusstörungen leiden, Störungen, die durch erhöhte Androgene bedingt sein können und auch beim AGS vorkommen. Nach den Vererbungsgesetzen ist das AGS autosomal rezessiv vererbbar, daher ist es wahrscheinlich, daß diese Mütter heterozygote AGS-Träger sind und die bemerkten Symptome klinischer Ausdruck dafür.

Diese Hypothese wurde auf Kinder übertragen, bei denen eines der folgenden Symptome vorlag:

Hirsutismus

Hypertrichose

Prämatüre Pubarche

Klitorishypertrophie

Symptome also, die generell der Ausdruck erhöhter Androgene sind.

1) Ein Ziel dieser Arbeit ist es, mittels des von KNORR et al. entwickelten Heterozygotentests für das AGS den Zusammenhang zwischen den o.g. Symptomen und der nach dem Test zu vermutenden Zugehörigkeit zur Gruppe der heterozygoten Merkmalsträger des AGS aufzuzeigen.

2) Die Tatsache, daß ein Symptomträger nach dem Ergebnis des Synacthentests der Heterozygotengruppe zuzuordnen ist, setzt voraus, daß er die Heterozygoteneigenschaft von einem Elternteil vererbt bekommen hat.

Deshalb war ein Teil dieser Arbeit, Eltern von klinisch und biochemisch auffälligen Mädchen, also vermuteten heterozygoten Merkmalsträgern für AGS, mit dem Heterozygotentest zu untersuchen.

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit ist es, so die Wahrscheinlichkeit, daß der Synactentest wirklich das mißt was er vorgibt nämlich heterozygote Merkmalsträger des AGS (Validität) zu steigern.

Schließlich kann damit gezeigt werden, daß bereits Heterozygote dieser autosomal rezessiv vererbten Krankheit Symptomträger sein können, wenngleich bei männlichen Erwachsenen, die heterozygote Genträger für AGS sind kaum Symptome zu erkennen sind und somit der Synactentest bei Männern wegen seiner Aussagekraft und einfachen Anwendung für die genetische Beratung entscheidende Test ist.

- 3) Durch die wiederholte Testung derselben Probanden soll des Weiteren gezeigt werden, ob das Testergebnis bei mehrfacher Testung statistisch signifikant unverändert bleibt, der Test also reproduzierbar ist.

III. PATIENTENGUT UND METHODE

1. Patientenkollektiv

181 Mädchen im Alter von 8-20 Jahren aus dem Patientengut der von Haunerschen Kinderklinik, bei denen Symptome festgestellt worden waren wie sie bei erhöhtem Androgenspiegel vorkommen, z. B. Hypertrichose, Hirsutismus, Klitorishypertrophie und prämatüre Pubarche wurden auf den Zusammenhang ihrer klinischen Symptomatik und des Anstiegs von 17-OH-Progesteron nach der Gabe von synthetischem ACTH (Synakthen^R) untersucht. Für die o. a. Symptome wurde jeweils eine Gruppe gebildet, wobei Mädchen, die neben dem Symptom Klitorishypertrophie noch ein weiteres Symptom zeigten, der Gruppe Klitorishypertrophie zugeordnet wurden.

Aus dem Kollektiv klinisch auffälliger Mädchen wurden 26 Mädchen, die bei wiederholt durchgeführter biochemischer Testung einen 17-OH-Progesteron-Anstieg größer oder gleich 250 ng/dl zeigten, erneut getestet und deren Eltern ebenfalls dem ACTH-Stimulationstest unterzogen, um somit einen vorhandenen genetischen Zusammenhang aufzeigen zu können. Nach WEIL et al. (72) liegt der Mittelwert einer gesunden Probandengruppe für den 17-OH-Progesteron-Anstieg bei 150 ng/dl und die obere Grenze für die doppelte Standardabweichung bei 250 ng/dl. Es kann daher auf Grund allgemein testtheoretischer Annahmen davon ausgegangen werden, daß der sicher pathologische Bereich jenseits der, durch die doppelte Standardabweichung gegebenen Grenze, liegt.

Bei den 52 Eltern (26 Elternpaare), bei deren Töchter klinisch und laborchemisch Auffälligkeiten gegeben waren, war auf Grund unseres Wissens davon auszugehen, daß wenn es sich bei den Erscheinungen ihrer Kinder um heterozygote

Ausprägungsmerkmale für AGS handelt, auch einer der Elternteile laborchemische Auffälligkeiten zeigen müßte. Beim ACTH-Test der Eltern wurde folgendes Vorgehen gewählt: GIVENS et al. (20) hatten festgestellt, daß der ACTH-Test tageszeitlichen Schwankungen, abhängig vom jeweiligen Cortisolspiegel, unterliegt. Um einen Einfluß dieser Schwankungen auf das Testergebnis möglichst auszuschließen, wurde der ACTH-Test bei allen Fällen um 9 Uhr morgens durchgeführt. Bei den Frauen war eine weitere Einschränkung vorzunehmen. ABRAHAM et al. (3) und STROTT et al. (67) beschreiben eine Änderung des 17-OH-Progesteron-Spiegels im Verlauf des Menstruationszyklus. Dabei ergeben sich die niedrigsten 17-OH-Progesteron-Spiegel in der Follikelphase. Deshalb wurde in unserer Untersuchung bei Frauen der ACTH-Test nur zwischen dem 3. und 8. Tag des Menstruationszyklus durchgeführt. Um eine Veränderung der Werte durch hormonale Antikonzeptiva auszuschließen, wurden nur Mütter ohne hormonale Antikonzeption in den Test miteinbezogen.

Eine Kontrollgruppe von 15 gesunden Männern und 15 gesunden Frauen wurde mit ihren Werten des ACTH-Tests den Eltern der symptomtragenden Kindern gegenübergestellt.

Die Daten der 17-OH-Progesteron-Anstiege von 30 Mädchen im Alter von 8 - 20 Lebensjahren mit klinischer und biochemischer Auffälligkeit wurden in einem Beobachtungszeitraum von 4 Jahren 2 bis 4 mal wiederholt getestet. Diese Ergebnisse sind zur Prüfung der Reproduzierbarkeit des Tests zusammengestellt worden. Das Einverständnis aller untersuchten Personen lag vor der Testung vor.

2. Testdurchführung

Seit man Mitte der 50-er Jahre Klarheit über den autosomal rezessiven Erbgang des AGS gewonnen hatte, versuchte man aussagekräftige Tests zu entwickeln, die in der Lage sein sollten, heterozygote Genträger für AGS auszuweisen. So beschrieben bereits 1956 CHILDS et al. (13) und später GLEISPACH et al. sowie HOMOKI et al. (28) eine erhöhte Pregnantriol- und Pregnantriolonausscheidung im Urin bei Eltern, deren Kinder an homozygotem AGS erkrankt waren, nach der Gabe von ACTH im Vergleich zu Kontrollgruppen.

Ein weiterer Fortschritt wurde gemacht, als CLEVELAND et al. (78) 1962 feststellten, daß die Urinausscheidung dieser Cortisolvorstufen nach Blockierung der 11- β -Hydroxylase in den oben erwähnten Gruppen keine Unterschiede mehr aufzeigten.

KNORR und BUTENANDT (29) fanden keinen signifikanten Unterschied zwischen den basalen Plasmaspiegeln von 17-OH-Progesteron bei gesunden Probanden und heterozygoten Genträgern für AGS, da bei diesen die Aktivität der c-21Hydroxylase noch ausreicht. Jedoch ausgehend von der Überlegung, daß bei einer vermehrten Inanspruchnahme dieses Stoffwechselweges eine nachweisbare Substratanhäufung vor dem Enzym erfolgt, konnten KNORR et al. 1975, 1977 (30)(31), LEE und GARFIS (37), GUTAI et al. (27) und KRENSKY et al. (33) einen erhöhten Plasmaspiegel von 17-OH-Progesteron nach Stimulation der Nebennierenrinde durch ACTH nachweisen.

Die Plasmaspiegel anderer Cortisolvorstufen waren, wie KRENSKY et al. (33) und WEIL et al. (74) zeigen konnten, nicht signifikant erhöht. Nur die Plasmatestosteronspiegel waren bei männlichen heterozygoten Genträgern für AGS gegenüber der Kontrollgruppe signifikant verändert.

Damit stellte die Bestimmung des Plasmaspiegels von 17-OH-Progesteron neben der von DUPONT et al. (14) und anderen beschriebenen Verbindung zwischen Heterogenität für AGS und dem HLA-Blutgruppensystem einen Weg zum Heterozygotentest dar.

Zur besseren Vergleichbarkeit der 17-OH-Progesteronspiegel-Bestimmung nach ACTH-Gabe waren einige Standardisierungen notwendig. So konnte WEIL et al. (74) zeigen, daß durch die orale Gabe von 1,5 mg Dexamethason am Abend um 22 Uhr vor der ACTH-Stimulation die Unterschiede in der individuellen Nebennierenrindenfunktion durch diese Suppression weitgehend ausgeglichen werden konnten und so eine eindeutigere Unterscheidbarkeit von heterozygoten Frauen gegenüber einem Kontrollkollektiv Frauen möglich war, wohingegen bei Männern wegen der Beeinflussung des Tests durch gonadale Faktoren keine Verbesserung möglich war.

Wegen des für unsere Untersuchungen mit der Dexamethasongabe unverhältnismäßig großem Aufwand für die Probanden (z. B. Anreise am Vorabend des Tests) wurde auf vorherige Dexamethasongabe verzichtet.

Ausgehend von der durch GIVENS et al. (20) beschriebenen Tagesrhythmik für 17-OH-Progesteron wurde die ACTH- **Testung** nur morgens um 9 Uhr durchgeführt.

ABRAHAM et al. (1) fanden die niedrigsten 17-OH-Progesteronspiegel während der Follikelphase, daher wurden Frauen nur zwischen dem 3. und 8. Tag ihres Menstruationszyklus getestet.

30 Mädchen, 26 Mütter und 26 Väter wurden nach oben beschriebener Methode getestet, insgesamt also 82 Individuen.

3. Stimulationstest

10 ml venöses Blut wurden in heparinisierte Röhrchen unmittelbar vor (basal) und 60 Minuten nach (stimuliert) der Nebennierenstimulation durch einmalige i. v. Injektion im Bolus von 0,25 mg synthetischem ACTH 1 - 24 (Synacthen^R) aus einer Armvene entnommen.

Das Plasma wurde sofort abzentrifugiert und bei -20°C bis zur Analyse aufbewahrt.

4. Steroidbestimmung

Die Plasmakonzentration von 17-OH-Progesteron wurde durch spezifische Radioimmunassays (RIA) bestimmt wie sie BIDLINGMAIER et al. (6) 1973 für Östrogene beschrieben hatte.

Wegen der Veränderung des Meßergebnisses durch Kreuzreaktion ähnlich strukturierter Steroide ist vor der radioimmunologischen Bestimmung von 17-OH-Progesteron eine Extraktion mit Äther und eine anschließende chromatographische Trennung und Reinigung über Sephadex LH-20 Säulen (Gelbett 140 x 7 mm) mit Benzol : Äthanol (95:5) als Laufmittel notwendig.

Die so gewonnene 17-OH-P-Fraktion wurde dann zum RIA verwandt. Als hochspezifische Antikörper dienten dabei die von BIDLINGMAIER (5) durch Immunisierung von Kaninchen mit 17-OH-Progesteron-C3-BSA (BSA:bovines Serumalbumin) hergestellten.

Antikörper, 17-OH-P.-Fraktion und ³H markiertes 17-OH-Progesteron wurden zusammen inkubiert. Dabei entsteht eine Konkurrenzreaktion von radioaktiv markiertem 17-OH-Progesteron und 17-OH-Progesteron aus dem Patientenplasma um die begrenzte Anzahl von Bindungsstellen am Antikörper im Sinne einer kompetitiven Proteinbindungsreaktion. Je höher die Konzentration von 17-OH-Progesteron

im Patientenplasma war, desto weniger radiomarkierte Moleküle werden am Antikörper gebunden.

Nach der anschließenden Adsorption des freien 17-OH-P. an Kohle kann aus dem Verhältnis von gebundenem zu ungebundenem Tracer die Konzentration von 17-OH-Progesteron errechnet werden.

Die Sensitivität betrug für 17-OH-Progesteron 3 ng/100 ml. die Intraassay-Reproduzierbarkeit für gepoolte Plasma-proben von erwachsenen Männern und Frauen lag bei 7,1 % für 17-OH-Progesteron. Die Interassay-Reproduzierbarkeit lag bei 9,5 % für 17-OH-Progesteron.

5. Statistik

Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte mit dem χ^2 -Test (Vierfeldertafel) und dem Wilcoxon-Test für Paardifferenzen (matched pair signed rank test) nach SAX (61) und Beratung durch das Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Statistik und Biomathematik, 8000 München 70, Marchioninistr. 15.

IV. ERGEBNISSE

1. Zusammenhang zwischen 17-OH-Progesteron-Anstieg und klinischer Symptomatik bei klinisch auffälligen Mädchen.

181 im Sinne von verschiedenen Virilisierungserscheinungen klinisch auffällige und biochemisch getestete Mädchen wurden auf den Zusammenhang zwischen ihrem Symptom und der Höhe des 17-OH-P.-Anstiegs untersucht.

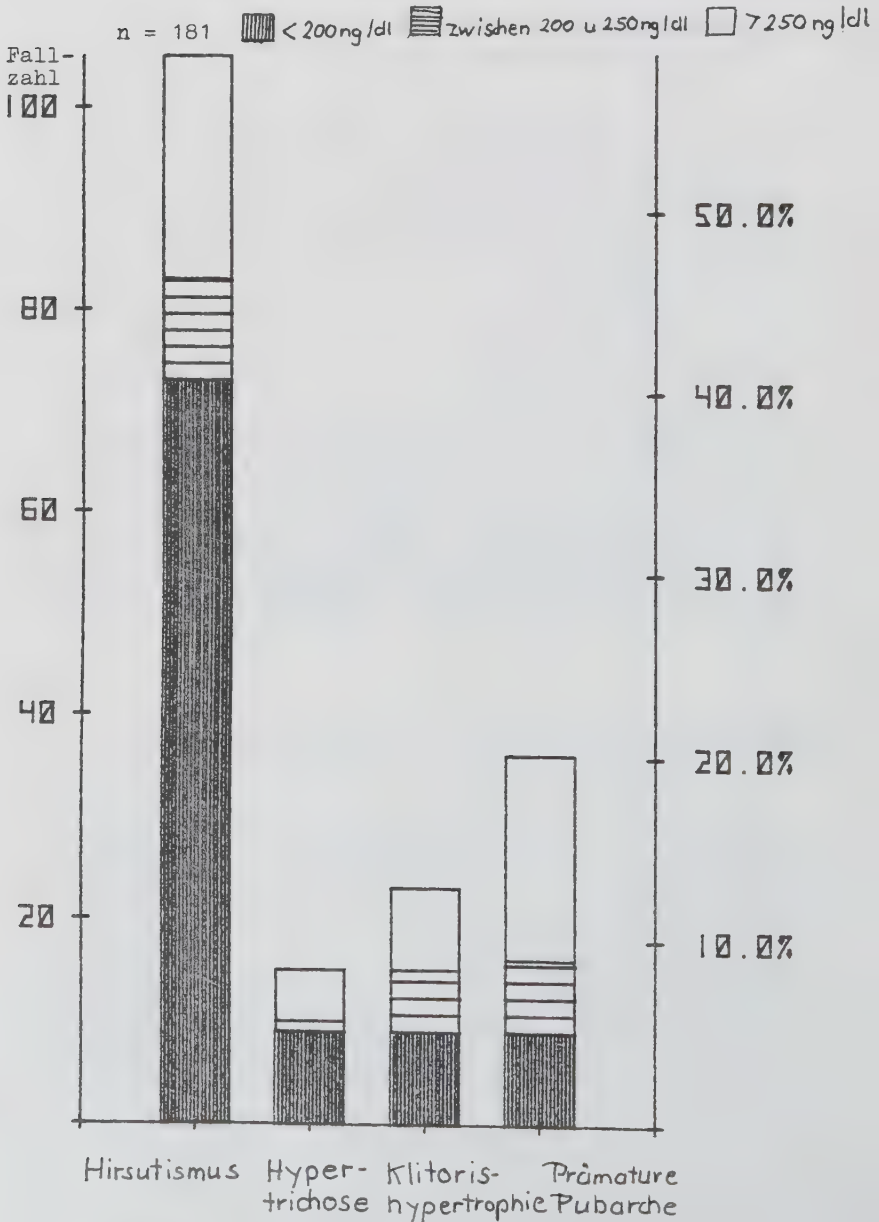
Von den möglichen Virilisierungserscheinungen wurden Hirsutismus, Hypertrichose, Klitorishypertrophie und prämatüre Pubarche untersucht. Dabei ergaben sich folgende Ergebnisse:

Hirsutismus trat mit 107 von 181 Fällen (59 %) am häufigsten auf. Das zweithäufigste Symptom war prämatüre Pubarche mit 36 Fällen (19 %) gefolgt von Klitorishypertrophie mit 23 Fällen (12 %). Am seltensten fand sich Hypertrichose mit 15 von 181 Fällen (8 %) (Siehe Tabelle 1 und Abb. 1)

Tab. 1 Symptomverteilung 181 klinisch auffälliger Mädchen

Symptom	Fallzahl (n)	Prozent
Hirsutismus	107	60 %
Hypertrichose	15	8 %
Klitorishypertrophie	23	12 %
Prämatüre Pubarche	36	20 %
	181	100 %

Abb. 1 Symptomverteilung 181 klinisch auffälliger Mädchen im Sinne von Virilisierungserscheinungen



Die 181 klinisch auffälligen Mädchen wurden aufgrund ihres Ergebnisses im Heterozygotentest für AGS drei Gruppen zugeordnet.

Die Gruppe mit 17-OH-P-Anstiegen größer 250 ng/dl gilt nach bereits dargelegten Überlegungen als die Gruppe mit sicher pathologischen Werten.

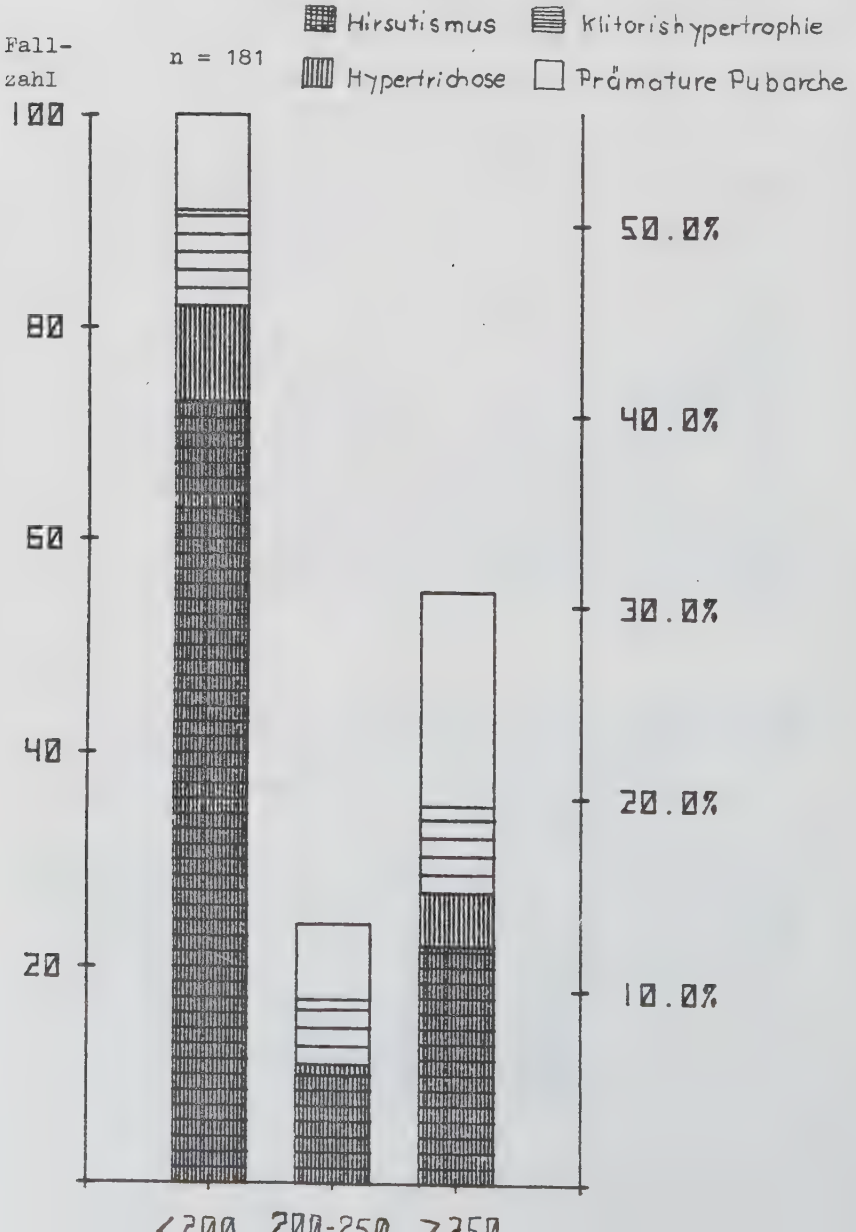
Der Wertebereich zwischen 200 und 250 ng/dl Anstieg enthält sowohl Heterozygote-AGS-Symptom-Träger mit niedrigem 17-OH-P.-Anstieg als auch für AGS genetisch Gesunde mit hohem Hormonanstieg. Dieser Bereich wurde von uns daher als Überlappungsbereich bezeichnet.

Der Wertebereich mit einem 17-OH-P-Anstieg kleiner 200 ng/dl kann nach der Untersuchung von Weil et al. als Normalbereich gelten. Danach ergab sich folgendes Bild: Die Mehrzahl der Fälle, nämlich 102 von 181 (56 %) lag im Normalbereich. Im Überlappungsbereich finden sich 24 der 181 Fälle (13 %). Im sicher pathologischen Bereich liegen 55 von 181 Fällen (31 %) (Siehe Tabelle 2 und Abb. 2)

Tab. 2 Einteilung in 3 Wertebereiche (Normal-, Überlappungs- und pathologischer Bereich) der 17- OH-Frogesteron-Anstiege 181 klinisch auffälliger Mädchen

Werte-Bereich	Fallzahl (n)	Prozent
kleiner 200 ng/dl	102	56 %
zwischen 200-250ng/dl	24	13 %
größer 250 ng/dl	55	31 %
	181	100 %

Abb. 2 Einteilung in drei Wertebereiche (Normal-
Überlappings- und pathologischer Bereich)
der 17-0h-Progesteron-Anstiege 181 klinisch
auffälliger Mädchen



Daraus ergibt sich, daß aus der Gruppe klinisch auffälliger Mädchen 31 %, also nahezu ein Drittel auch biochemisch pathologische Werte zeigte und bei diesen die Wahrscheinlichkeit der Heterozygotie sehr hoch ist. Bei jedem 2. Mädchen dagegen ist kein Zusammenhang zwischen Symptom und 17-OH-F.-Anstieg erkennbar. Jedes 7. Mädchen lag im Überlappungsbereich und sollte erneut getestet werden.

Im Weiteren soll die jeweilige Aufteilung der untersuchten Symptome in die drei Wertebereiche des 17-OH-P.-Anstiegs dargestellt werden. Abbildung und Tabelle 3, 4, 5 und 6 zeigen dabei die absolute Verteilung.

Von 107 hirsuten Mädchen waren 75 (70 %) im Normalbereich, 10 (9 %) im Überlappungs- und 22 (21 %) im pathologischen Bereich. (Siehe Tabelle und Abb. 3)

Von den 15 hypertrichoten Mädchen waren 9 (60 %) im Normal-, 1 (7 %) im Überlappungs- und 5 (33 %) im pathologischen Bereich. (Siehe Tabelle und Abb. 4)

Von 23 Mädchen mit Klitorishypertrophie waren 9 (39 %) im Normal- 6 (26 %) im Überlappungs- und 8 (35 %) im pathologischen Bereich. (Siehe Tabelle und Abbildung 5)

Die Einteilung für das Symptom prämatüre Pubarche ergab von 36 Fällen 9 (25 %) im Normal- 7 (20 %) im Überlappungs- und 20 (55 %) im pathologischen Bereich. (Siehe Tabelle und Abbildung 6.)

Tab. 3 17-OH-Progesteron-Anstieg 107 hirsuter Mädchen

Werte-Bereich	Fallzahl (n)	Prozent
kleiner 200 ng/dl	75	70 %
zwischen 200-250ng/dl	10	9 %
größer 250 ng/dl	22	21 %
	107	100 %

Tab. 4 17-OH-Progesteron-Anstieg 15 hypertrichoter Mädchen

Wertebereich	Fallzahl(n)	Prozent
kleiner 200 ng/dl	9	60 %
zwischen 200-250 ng/dl	1	7 %
größer 250 ng/dl	5	33 %
	15	100 %

Tab. 5 17-OH-Progesteron-Anstieg bei 23 Mädchen mit Klitorishypertrophie

Wertebereich	Fallzahl(n)	Prozent
kleiner 200 ng/dl	9	39 %
zwischen 200-250 ng/dl	6	26 %
größer 250 ng/dl	8	35 %
	23	100 %

Tab. 6 17-OH-Progesteron-Anstieg bei 36 Mädchen mit prämaturer Pubarche

Wertebereich	Fallzahl (n)	Prozent
kleiner 200 ng/dl	9	25 %
zwischen 200-250 ng/dl	7	20 %
größer 250 ng/dl	20	55 %
	36	100 %

Abb. 3 17-OH-Progesteron-Anstieg 107 hirsuter Mädchen

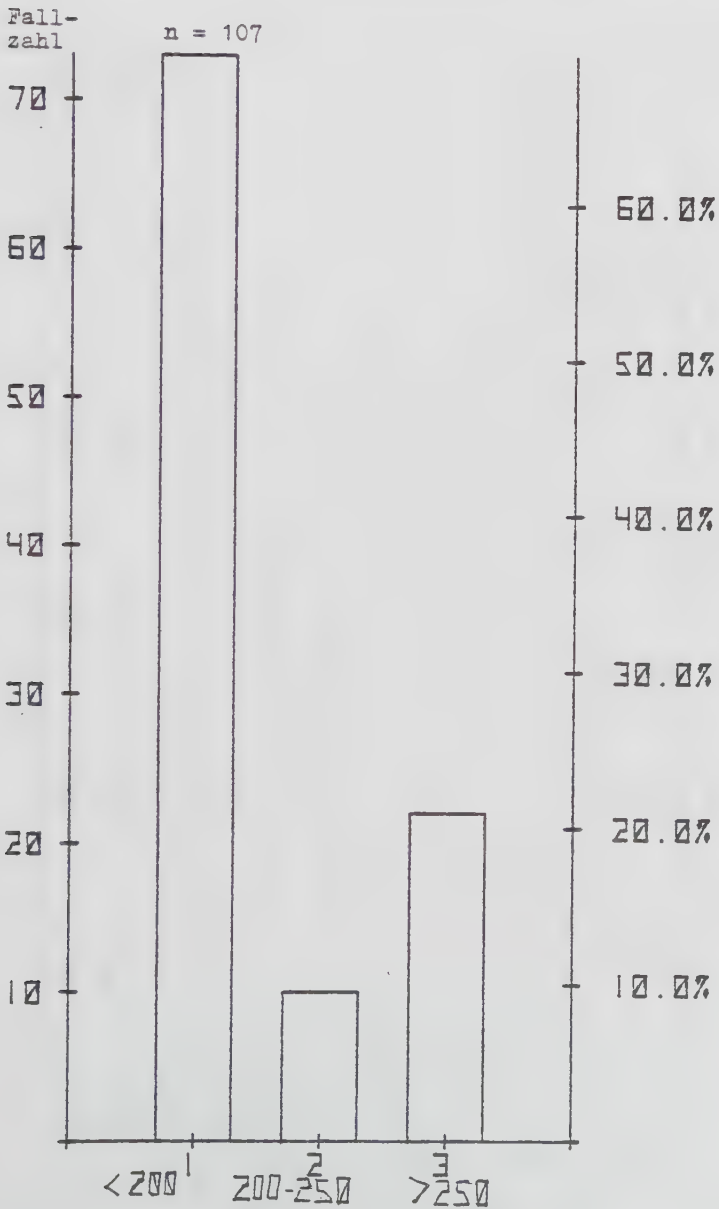


Abb. 4 17-OH-Progesteron-Anstieg 15 hypertrichoter Mädchen

Fall-
zahl n = 15

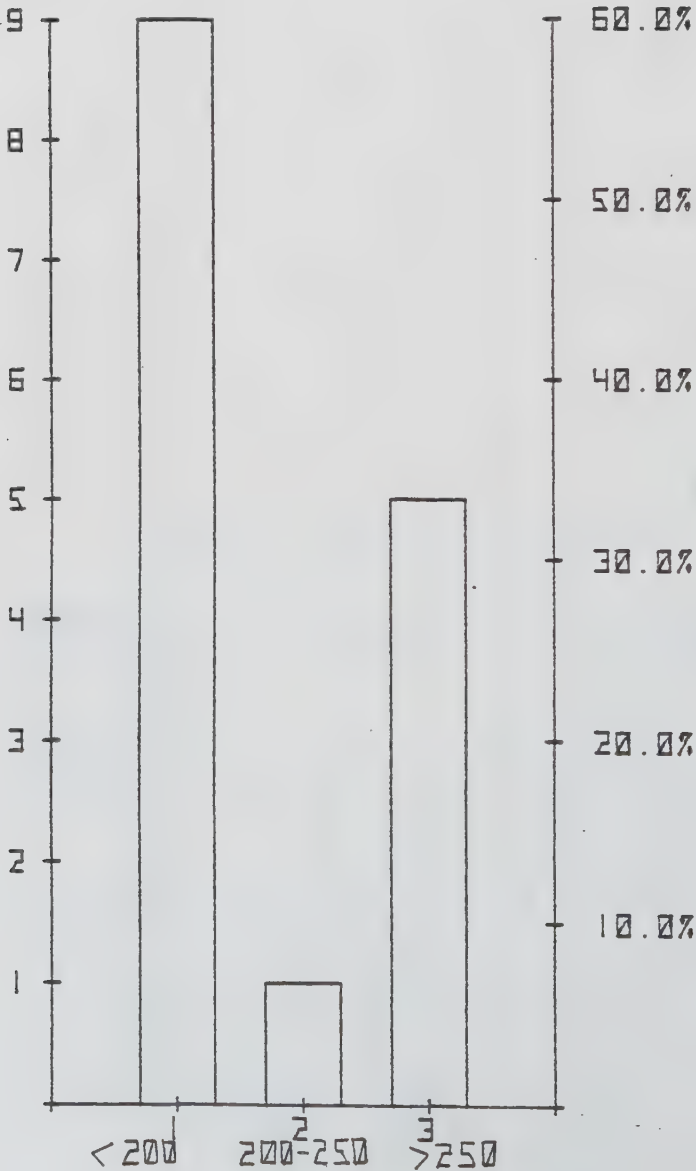


Abb. 5 17-OH-Progesteron-Anstieg bei 23 Mädchen mit
Klitorishypertrophie

Fall-
zahl n = 23

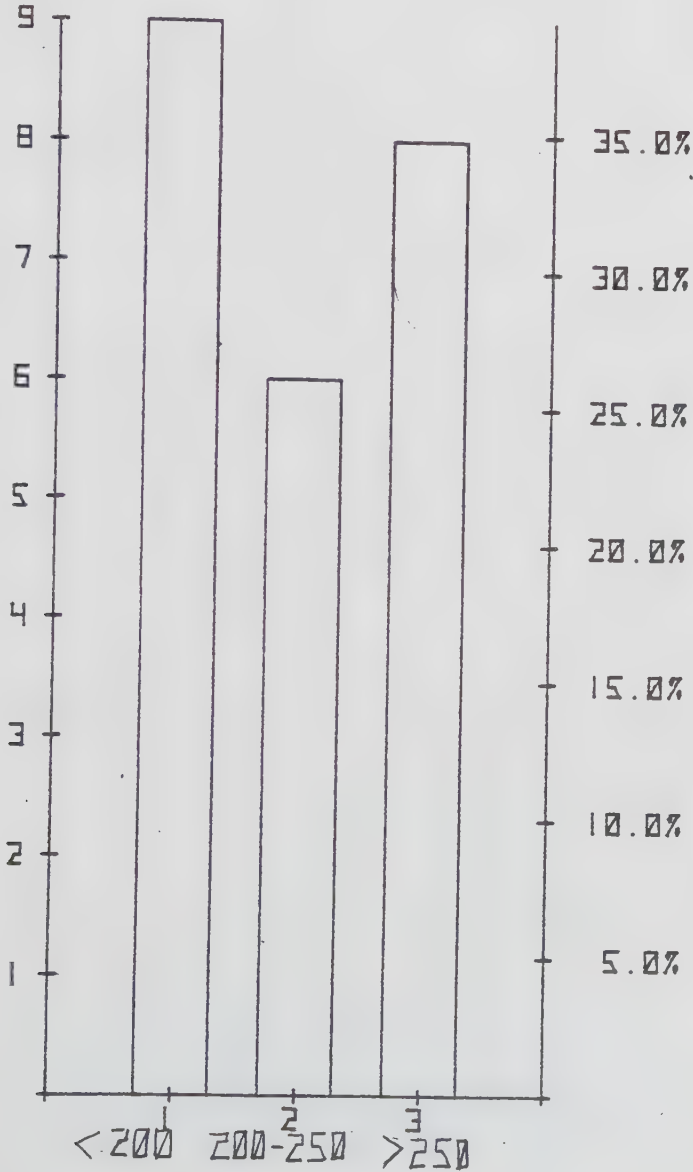


Abb. 6 17-OH-Progesteron-Anstieg bei 36 Mädchen mit
prämaturer Pubarche

Fall-
zahl n = 36

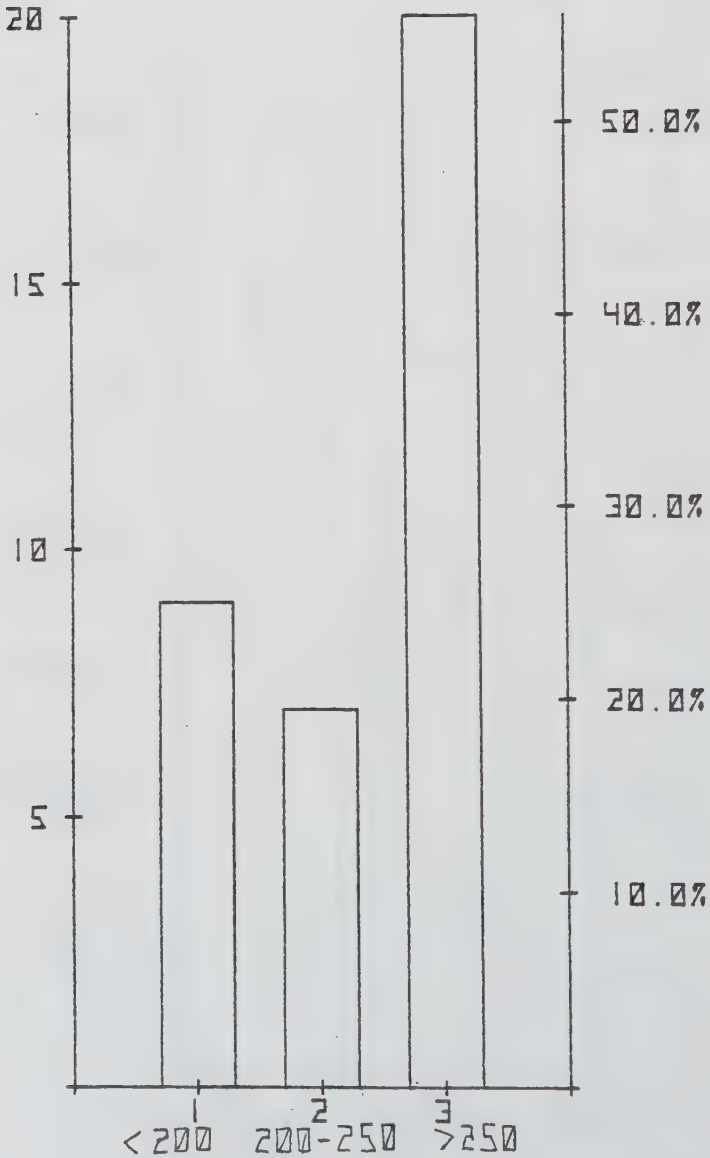


Abbildung und Tabelle 7 zeigen einen prozentualen Vergleich der einzelnen Symptome bezüglich ihrer 17-OH-P.-Anstiege.

Das Verhältnis zwischen pathologischem 17-OH-P.-Anstieg und Symptomverhält sich etwa folgendermaßen:

Hirsutismus	1 : 5
Hypertrichose	1 : 3
Klitorishypertrophie	1 : 3
Prämatüre Pubarche	1 : 2

Das heißt, jede zweite Patientin mit dem Symptom prämatüre Pubarche zeigte einen pathologischen 17-OH-P.-Anstieg. Damit kristallisiert sich das Symptom prämatüre Pubarche als das Symptom mit dem häufigsten pathologischen 17-OH-P.-Anstieg heraus und ist somit das auf Heterozygotie verdächtigste Symptom. (Siehe Tabelle und Abbildung 7)

Abbildung und Tabelle 8 zeigen den prozentualen Vergleich der drei Wertebereiche bezüglich ihrer Symptomverteilung. Betrachtet man die Gruppe mit einem Anstieg über 250 ng/dl, so zeigt sich eine Zusammensetzung aus 40 % Hirsutismus, 37 % prämatürer Pubarche, 14 % Klitorishypertrophie und 9 % Hypertrichose. (Siehe Tabelle und Abbildung 8)

Ein Vergleich mit Tabelle und Abbildung 7 besagt, daß zwar jeder zweite mit prämatürer Pubarche einen pathologischen 17-OH-P.-Anstieg zeigt, die Gruppe über 250 ng/dl Anstieg jedoch nahezu aus gleichen Teilen prämatürer Pubarche und Hirsutismus zusammengesetzt ist. Das heißt, daß Hirsutismus zwar das häufigste Symptom ist, prämatüre Pubarche jedoch das stärkste bezüglich der Heterozygotie für AGS.

Tab. 7 Prozentualer Vergleich der 17-OH-Progesteron-Anstiege vierer verschiedener Symptome

	Hirsutismus		Hypertrichose		Klitoris-hypertrophie		Prä-mature-Pubarche	
17-OH-P.-Anstieg	n	%	n	%	n	%	n	%
kleiner 200 200 ng/dl	75	70 %	9	60 %	9	39 %	9	25 %
zwischen 200-250ng/dl	10	9 %	1	7 %	6	26 %	7	20 %
größer 250 ng/dl	22	21 %	5	33 %	8	35 %	20	55 %
	107 $\hat{=}$ 100 %		15 $\hat{=}$ 100 %		23 $\hat{=}$ 100 %		36 $\hat{=}$ 100 %	

Tab. 8 Prozentualer Vergleich der Symptomverteilung dreier Wertebereiche (Normal- Überlappungs- und pathologischer Bereich) des 17-OH-P.-Anstiegs

	Normalbereich < 200 ng/dl		Überlappungs- bereich 200 - 250 ng/dl		Pathologischer Bereich > 250 ng/dl	
Symptom	n	%	n	%	n	%
Hirsutismus	75	70 %	10	41 %	22	40 %
Hypertrichose	9	8 %	1	4 %	5	9 %
Klitoris-hypertrophie	9	8 %	6	25 %	8	14 %
Prä-mature Pubarche	9	8 %	7	30 %	20	37 %
	102 $\hat{=}$ 100 %		24 $\hat{=}$ 100 %		55 $\hat{=}$ 100 %	

Abb. 7 Prozentualer Vergleich der 17-OH-Progesteron-Anstiege bei vier verschiedenen Symptomen.

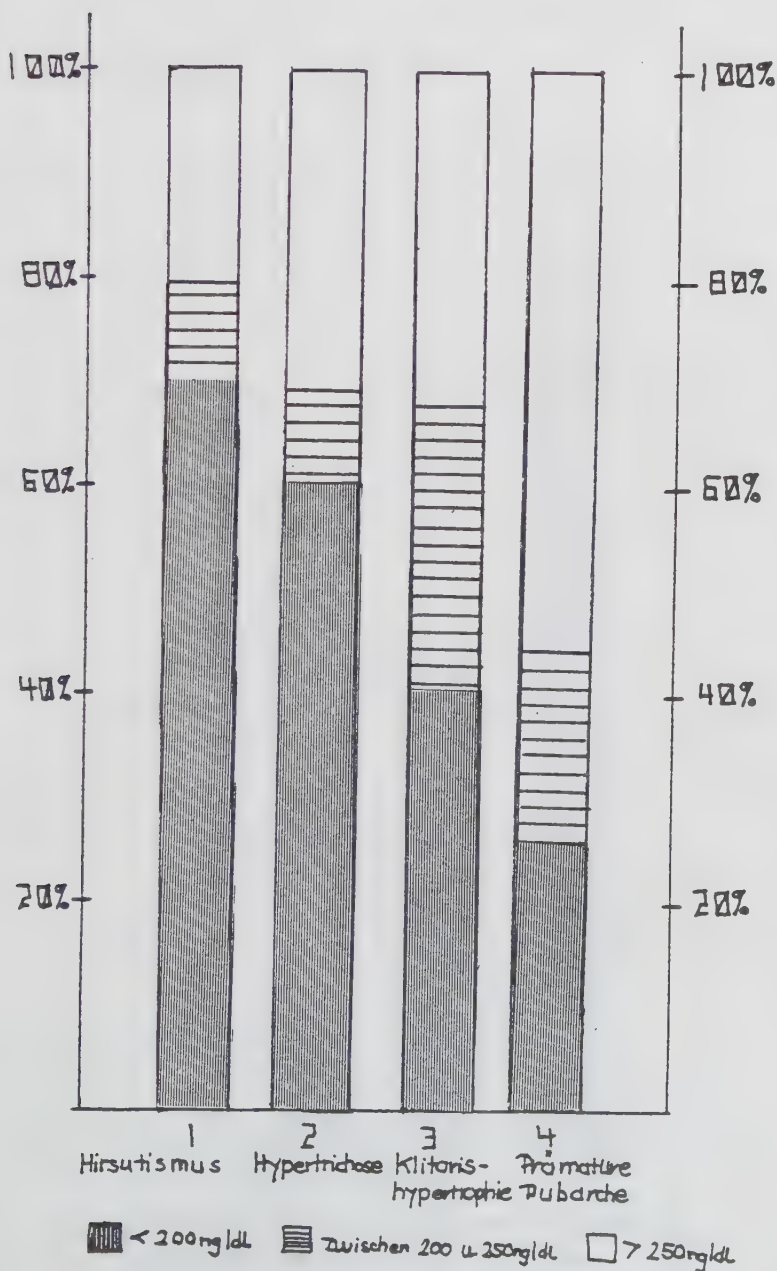
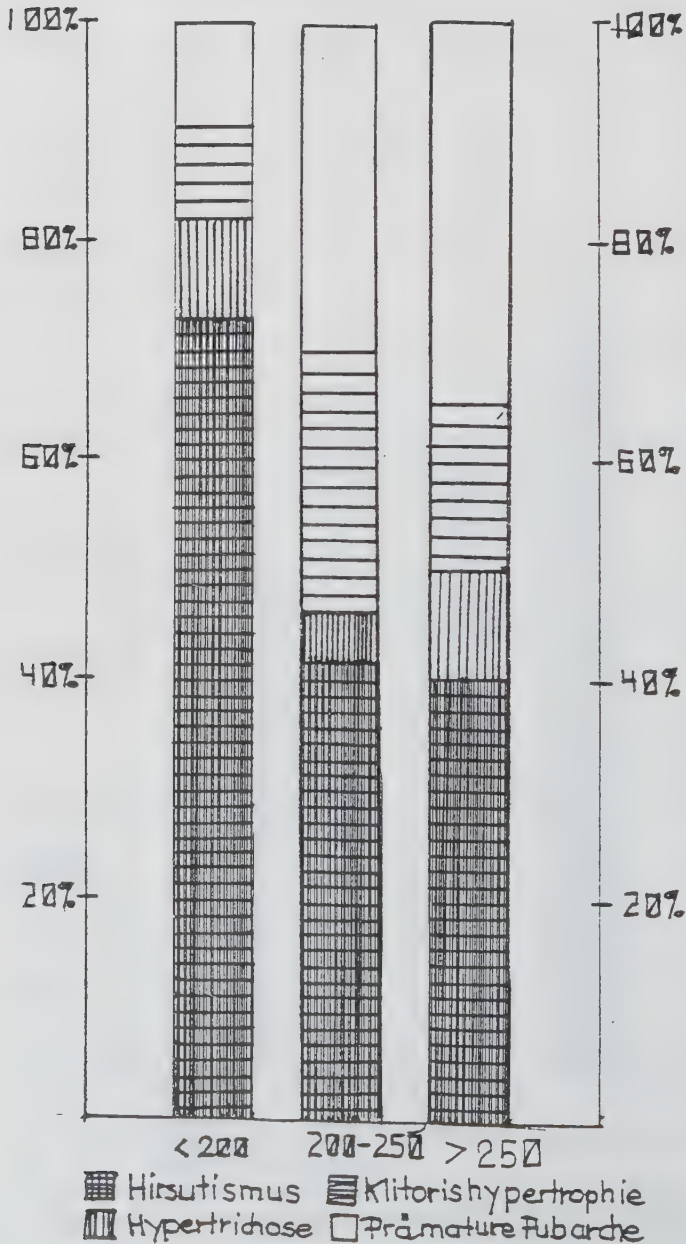


Abb.8 Prozentualer Vergleich der Symptomverteilung
in drei Wertebereichen (normal- überlappungs- und
pathologischer Bereich).



2. Elterntestung mittels Synacthentest klinisch und biochemisch auffälliger Mädchen zur Überprüfung des genetischen Aspektes im Hinblick auf Heterozygotie für AGS.

Von 26 klinisch und biochemisch auffälligen Mädchen, also auf Heterozygotie für AGS verdächtige Mädchen wurden die Eltern getestet, um die Hypothese der Heterozygotie für AGS durch den Nachweis des genetischen Zusammenhangs zu erhärten.

Wenn es sich bei den Mädchen um Heterozygotie für AGS handelt, so muß nach den Vererbungsgesetzen für autosomal rezessive Erbkrankheiten wenigstens auch ein Elternteil ebenfalls Genträger sein und als Ausdruck dafür die mittels Synacthentest erhaltenen 17-OH-P.-Anstiege über den Normbereich, also im Überlappungsbereich und pathologischen Bereich liegen.

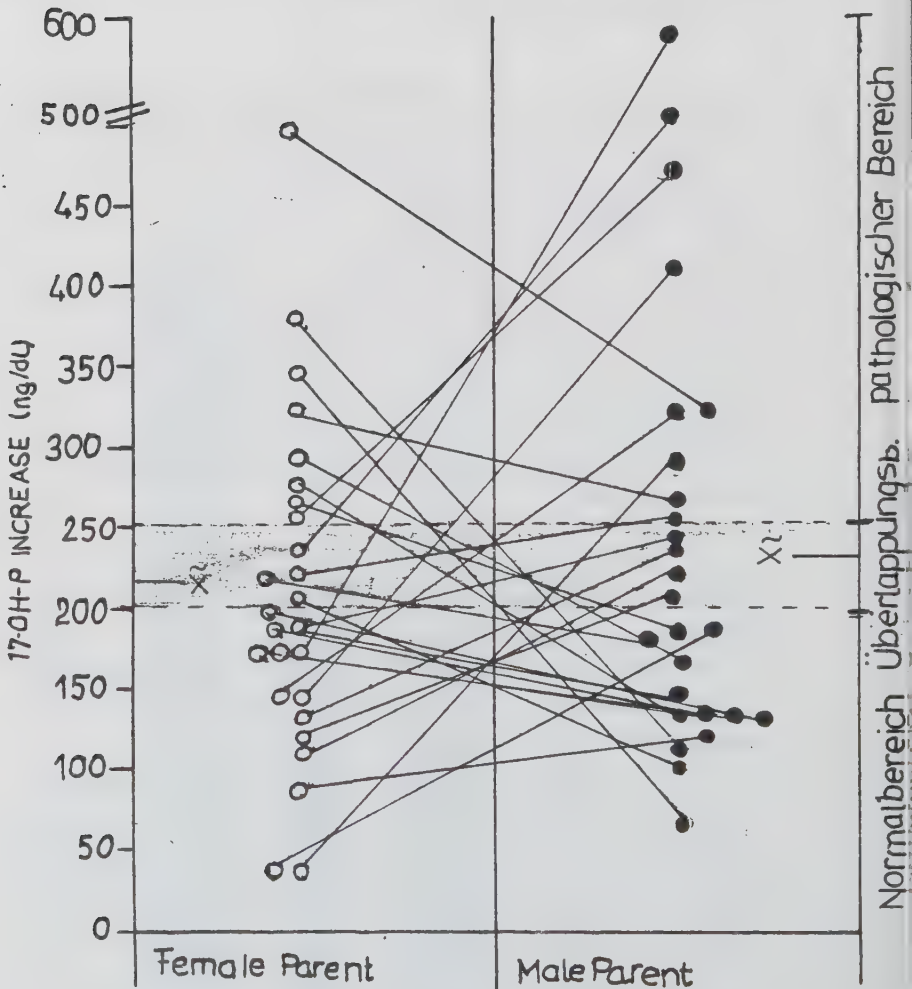
Die an 52 Individuen (26 Mütter und 26 Väter) durchgeführten Synacthenteste ergaben die in Tabelle und Abbildung 9 dargestellten 17-OH-P.-Anstiege.

Von den 26 Müttern waren 8 (31 %) im sicher pathologischen Bereich, 4 (15 %) im Überlappungsbereich und 14 (53 %) im Normalbereich.

Bei den 26 Vätern ergab sich ein ähnliches Ergebnis: 9 Väter (34 %) zeigten einen 17-OH-P.-Anstieg über 250 ng/dl und lagen damit im sicher pathologischen Bereich. 4 (15 %) lagen im Bereich zwischen 200 und 250 ng/dl 17-OH-P.-Anstieg. Bei 13 (50 %) der Väter war kein erhöhter 17-OH-P.-Anstieg erkennbar.

Die Verbindungslinien in Abbildung 9 stellen die Paarbeziehung dar. Der graue Bereich ist der Überlappungsbereich, der den Normalbereich vom pathologischen Bereich trennt. (Siehe Tabelle 9 a, b und Abbildung 9)

Abb. 9 Elterntestung mutmaßlich heterozygoter Mädchen



17-OH-P.-Anstiege (um 9 A.M., ohne vorherige Dexamethason-gabe, bei Frauen am 3.-8. Tag des Menstruationszyklus) 60 Minuten nach ACTH-Stimulation durch einmaligen Bolus von 25 ng ACTH bei 26 Müttern und 26 Vätern (Elternpaare) mit klinisch und biochemisch auffälliger Tochter.

Tab. 9 a 17-OH-Progesteron-Anstiege bei 26 Müttern und 26 Vätern mit biochemisch und klinisch auffälliger Tochter.

17-OH-P.Anstieg ng/dl	Mütter		Väter	
	n	%	n	%
Normalbereich < 200 ng/dl	14	53 %	13	50 %
Überlappungsb. 200-250 ng/dl	4	15 %	4	15 %
Pathologischer B. > 250 ng/dl	8	31 %	9	34 %

Betrachtet man die Verteilung der getesteten Individuen (Mütter und Väter zusammengefaßt) in Tabell 9 b, so zeigt sich, daß 27 von 52 (52 %) gesund sind im Hinblick auf Heterozygotie für AGS, 25 (48 %) dagegen im Synacthentest auffällig waren.

Tab. 9 b Zusammenfassung der 26 Mütter und 26 Väter aus Tab. 9 a in 52 Eltern

17 OH-P-Anstieg ng/dl	Eltern		Verhältnis gesund zu auffällig	
	n	%		
Normalbereich < 200 ng/dl	27	52 %	} 52 % 1 : 48 % 1	
Überlappungsb. 200-250 ng/dl	8	15 %		
Pathologischer B. > 250 ng/dl	17	33 %		

Geht man von diesen Ergebnissen für Individuen aus, so ist der Idealfall 1:1 gesund zu krank erreicht, das heißt es wäre ein 100 %iger genetischer Zusammenhang zwischen klinisch und biochemisch auffälligem Kind und seinen Eltern gegeben, da ja nur jeweils ein Elternteil im pathologischen Bereich und damit heterozygot sein müßte.

Dieser Idealfall erfährt eine Einschränkung:
Betrachtet man die 52 Eltern statt Individuen als Paare, so geht daraus hervor, daß von 26 Elternpaaren bei 3 Elternpaaren (11 %) beide Eltern (Vater und Mutter) positiv waren.

Bei 6 Elternpaaren (23 %) dagegen liegen beide Eltern im Normalbereich.

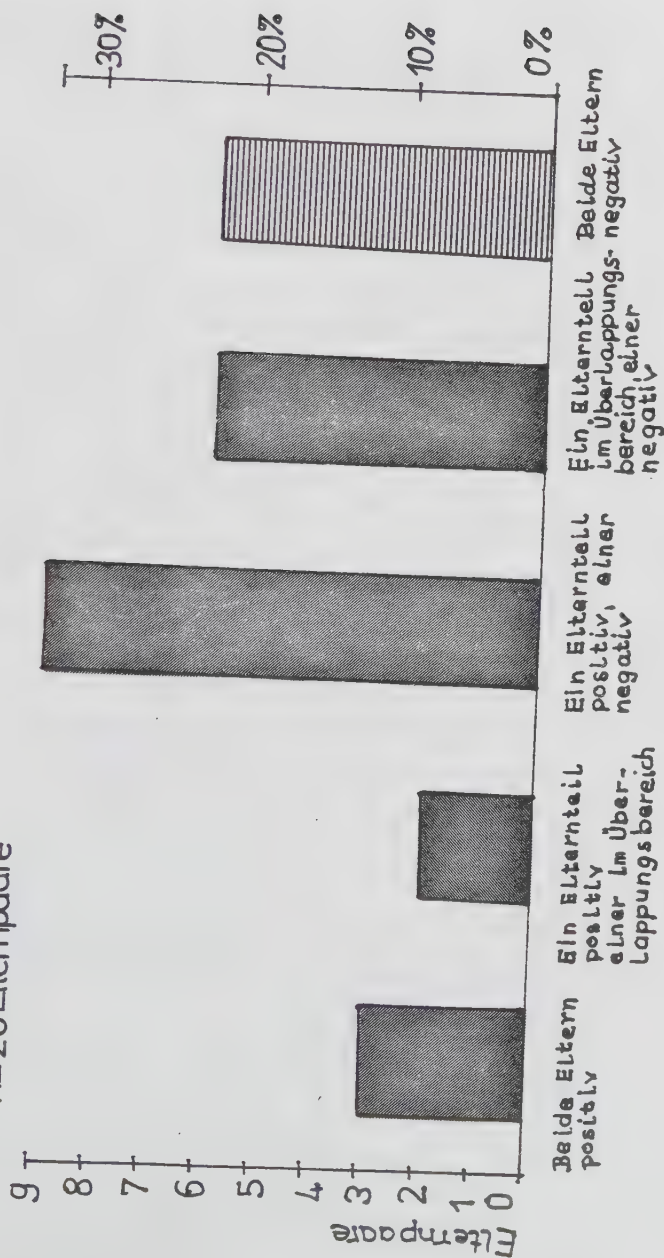
Bei 2 von 26 (8 %) war ein Elternteil im pathologischen Bereich, einer im Überlappungsbereich.

Bei weiteren 9 Paaren von 26 (35 %) war ein Elternteil im pathologischen Bereich, einer im Normalbereich.

6 Paare (23 %) wiesen einen Elternteil im Überlappungsbereich aus und einen im Normalbereich.
(Siehe Tabelle und Abbildung 10)

Abb. 10 Elterntestung mutmaßlich heterozygoter Mädchen

n=26 Elternpaare



Tab. 10 17-OH-Frogesteron-Anstiege bei 26 Elternpaaren mit biochemisch und klinisch auffälliger Tochter.

Elternpaare		17-OH-F.-Anstieg	
n	%	ng/dl	
3	11	beide Eltern im pathologischen Bereich <250 ng/dl	positiv 54%
2	8	ein Elternteil im pathologischen Bereich >250 ng/dl, einer im Überlappungsbereich 200-250 ng/dl	
9	35	ein Elternteil im pathologischen Bereich >250 ng/dl, einer im Normalbereich <200 ng/dl	Überlappungsber. 23%
6	23	ein Elternteil im Überlappungsbereich 200-250 ng/dl, einer im Normalbereich <200 ng/dl	
6	23	beide Eltern im Normalbereich <200 ng/dl	negativ 23%
26	100		

Daraus ergibt sich, daß bei 77 % der auffälligen Kinder auch ein Elternteil biochemisch auffällig war. 54 % hatten sicher pathologische Werte, bei 23 % lag der 17-OH-P.-Anstieg im Überlappungsbereich. Bei 23 % der auffälligen Kinder war kein genetischer Zusammenhang bezüglich heterozygotem AGS mit ihren Eltern nachweisbar, da deren 17-OH-P.-Anstiege im Normbereich lagen.

Das bedeutet, daß bei über der Hälfte der klinisch und biochemisch auffälligen Mädchen ein genetischer Zusammenhang aufzeigbar ist und damit eine Heterozygotie für AGS wahrscheinlich ist.

Vergleich der Mütter und Väter mit klinisch und biochemisch auffälligem Kind mit einer Kontrollgruppe Eltern mit gesundem Kind.

Geht man davon aus, daß Mütter mit einem klinisch und biochemisch auffälligem Kind sich aus zwei Kollektiven zusammensetzen, nämlich aus einem Kollektiv gesunder Mütter (deren Kinder das kranke Gen vom Vater geerbt haben) und einem Kollektiv heterozygoter Mütter (die die Heterozygotie vererbt haben) und stellt man beide Gruppen einer Kontrollgruppe mit gesunden Kindern gegenüber, so ergibt sich folgender biochemischer Unterschied. Die Gruppe Frauen mit gesundem Kind zeigt einen Mittelwert des 17-OH-P-Anstiegs von 132 ng/dl, die Gruppe Frauen mit krankem Kind dagegen einen Mittelwert von 211 ng/dl 17-OH-P.-Anstieg. Bei den Vätern mit krankem Kind die wiederum aus zwei Kollektiven zusammengesetzt sind, ergibt sich ein Mittelwert von 228 ng/dl 17-OH-P.-Anstieg gegenüber der Kontrollgruppe Väter mit unauffälligem Kind mit einem Mittelwert von 80 ng/dl. Der Polygonzug stellt jeweils die Standardnormalverteilung dar. (Siehe Abb. 11 a, b, c, d)

Die χ^2 -Verteilung (Chi-Quadrat-Verteilung) ergab eine Signifikanz bei Müttern auf dem Wahrscheinlichkeitsniveau $< 0,05$ und bei Vätern $< 0,01$.

Das bedeutet, daß bei Müttern mit einem 17-OH-P.-Anstieg über 250 ng/dl mit einer 95 % igen und bei Vätern mit einem 17-OH-P.-Anstieg über 250 ng/dl mit 99 % iger statistischer Sicherheit ein Zusammenhang zwischen dem 17-OH-P.-Anstieg dieser Elterngruppen von auf über 250 ng/dl und der Tatsache besteht, daß diese Elterngruppe heterozygote Kinder hat.

Kontrollgruppe Mütter mit klinisch unauffälligem Kind
(n=14) (17-OH-r. Anstieg, ohne Dexamethason, 9 A.M., 3.-8.,
Zyklustag)

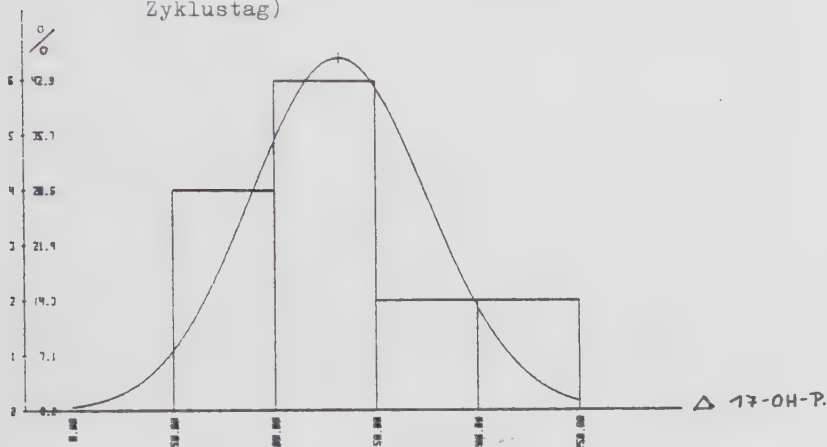


Abb. 11

Mean: 132
St.Dev.: 43
Range 139

17-OH-Progesteron-Anstieg nach ACTH-Stimulation bei
26 Müttern mit klinisch und biochemisch auffälligem
Kind (ohne vorherige Dexamethasongabe um 9 A.M., am 3.-8.
Tag des Menstruationszyklus) Der Polygonzug stellt je-
weils die Standardnormalverteilung dar.

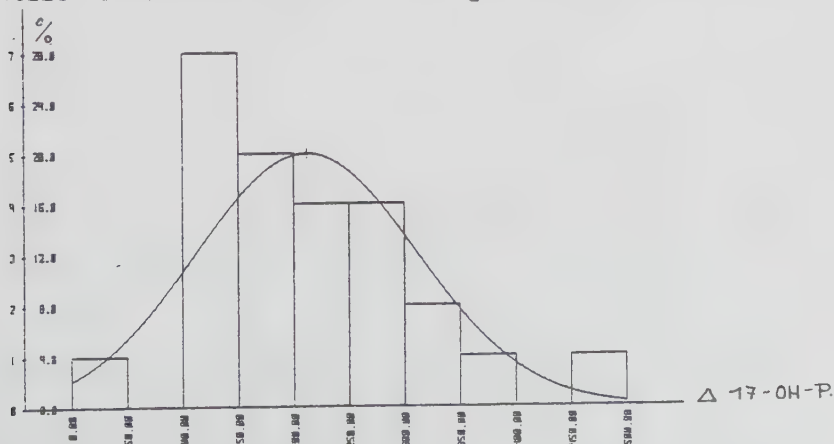


Abb. 12

Mean: 211
Std.Dev: 99

Kontrollgruppe Väter mit klinisch unauffälligem Kind
(n = 15) (17-OH-P. Anstieg, ohne Dexamethason, 9 A.M.)

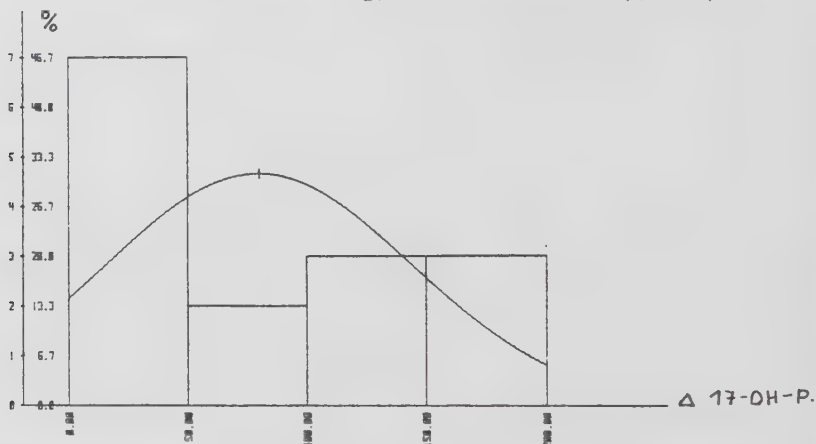


Abb. 13

Mean: 80
Std.Dev: 64
Range: 180

17-OH-Progesteron-Anstieg nach ACTH-Stimulation bei 26 Vätern mit klinisch und biochemisch auffälligem Kind (ohne vorherige Dexamethasongabe um 9 A.M.)
Der Polygonzug stellt jeweils die Standardnormalverteilung dar.

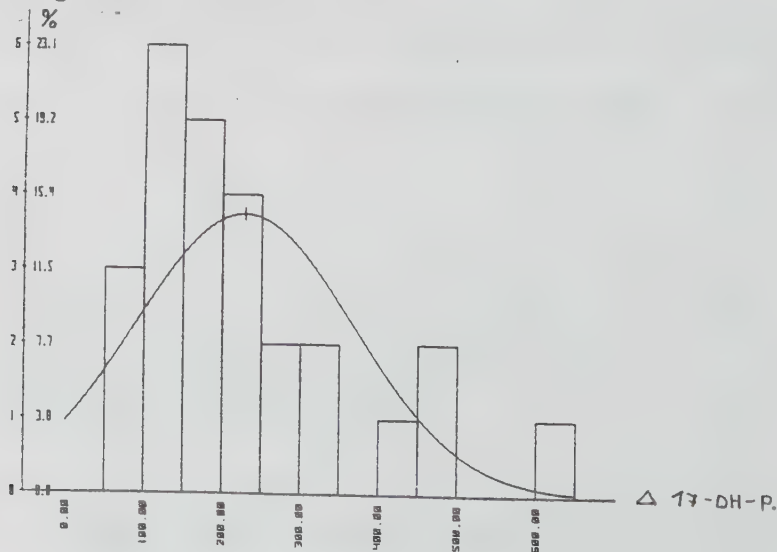


Abb. 14

Mean: 228
Std.Dev.: 138
Range: 582

3. Reproduzierbarkeit des ACTH-Stimulationstests (Synacthentest)

30 Mädchen im Alter von 8-20 Jahren mit klinischer und biochemischer Auffälligkeit wurden im Beobachtungszeitraum von 4 Jahren 2 - 4 mal ohne vorherige Gabe von Dexamethason wiederholt getestet.

16 von 30 Mädchen (53 %) blieben bei wiederholter Testung im sicher pathologischen Bereich, 2 von 30 (7 %) blieben im Überlappungsbereich.

In 6 von 30 Fällen (20 %) kam es zu Schwankungen des Testergebnisses vom pathologischen Bereich in den Überlappungsbereich.

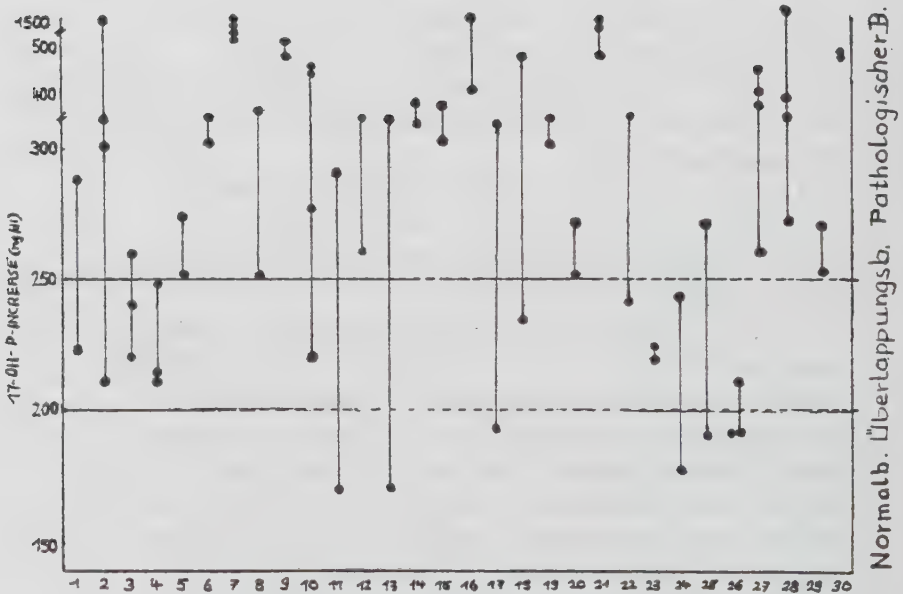
2 Kinder von 30 (7 %), die bei der ersten Testung Werte im Überlappungsbereich zeigten, waren bei wiederholter Testung biochemisch unauffällig, lagen also im Normbereich.

In 2 von 30 Fällen (6,5 %) traten zuerst eindeutig pathologische Werte auf, bei Wiederholung der Messung zeigte sich jedoch ein normaler 17-OH-P.-Anstieg.

In weiteren 2 Fällen von 30 (6,5 %) traten umgekehrt zuerst normale Maßwerte, gefolgt von pathologischen Werten auf. Schwankungen vom eindeutig pathologischen in den Normalbereich und umgekehrt traten also insgesamt in 4 von 30 Fällen (13 %) auf.

Daraus ergibt sich, daß mit dem ACTH-Stimulationstest 80 % der einmal biochemisch auffälligen Individuen, auch bei bis zu 4 mal wiederholter Testung auffällig blieben. In 20 % dagegen ergaben sich kontroverse Testergebnisse, die keine eindeutige Aussage ermöglichen. (Siehe Tabelle 11 und Abb. 12)

Abb. 15 Reproduzierbarkeit des ACTH-Stimulationstests



Individuelle 17-OH-Progesteron-Anstiege bei 30 Mädchen im Alter von 8-20 Jahren mit klinischer und biochemischer Auffälligkeit (mutmaßlicher Heterozygotie für AGS), die in einem Beobachtungszeitraum von 4 Jahren 2-4 mal wiederholt getestet wurden.

Mean: 310
Std.Dev.: 156
Range: 713

Tab. 11 Reproduzierbarkeit des ACTH-Stimulationstests

n	%	Schwankungen des 17-OH-P-Anstiegs in 3 Wertebereichen bei mehrfacher Testung
16	53 %	blieben im pathologischen Bereich
2	7 %	blieben im Überlappungs-bereich
6	20 %	Pathologischer/Überlappungs-bereich
2	7 %	Überlappungs-/Normalbereich
2	6,5 %	Pathologischer-/Normalbereich
2	6,5 %	Normalbereich-/Pathologischer-bereich
30	100 %	

Der Wilcoxon-Test für Paardifferenzen (matched pair signed rank test) prüft Messungen bei gleich Probanden zu unterschiedlichen Zeiten auf systematische Unterschiede der Ergebnisse. Er dient also dazu, zwei Meßwerte hinsichtlich der Reproduzierbarkeit zu vergleichen (SAX 1978) (62). Um die für den Test erforderlichen Meßpaare zu erhalten, wurden bei mehr als zwei Meßwerten Mittelwerte z. B. aus 1. und 2. Messung, bzw. aus 3. und 4. Messung gebildet. Für unsere Meßwerte ergab sich mit 99 % iger Wahrscheinlichkeit kein systematischer Unterschied. Die Wahrscheinlichkeit, daß sich die Werte absolut genommen um mehr als 1% unterscheiden ist $< 0,01$.

V. DISKUSSION

Bereits in der achten Gestationswoche beginnt die embryonale Geschlechtsentwicklung. Auf dem Weg zur geschlechtsreifen Frau bzw. zum geschlechtsreifen Mann sind mannigfaltige Störungen möglich. Nach verschiedenen Autoren liegt deren Häufigkeit bei ca. 1 % der Bevölkerung (FEDERMANN (34), GARDNER (80), HUFFMANN (21) und PRADER (55)). Für die Betroffenen sind neben den gestörten Genitalfunktionen mangelnde geschlechtliche Identität und insbesondere bei Frauen kosmetische Aspekte belastend. Genotypisch männliche Individuen zeigen Feminisierungserscheinungen, genetisch weibliche Personen Vermännlichungserscheinungen. Ein Teil dieser Virilisierungserscheinungen ist bis heute ätiologisch nicht geklärt, ein anderer Teil ist auf überhöhte Androgenbildung zurückzuführen. Ein Teil dieser androgenbedingten Vermännlichungserscheinungen im Sinne eines Hermaphroditismus femininus wird durch die verschiedenen Formen des adrenogenitalen Syndroms verursacht. Neben der Behandlung homozygot an AGS Erkrankter stand in den letzten Jahren die Suche nach einem geeigneten Heterozygotentest im Vordergrund. Da nach WEIL et al. (74) die HLA-Typisierung zur Feststellung der Heterozygotie für AGS nur dann möglich ist, wenn ein direkter Verwandter homozygot an AGS erkrankt ist, stellt dieses Verfahren in allen anderen Fällen nicht das Mittel der Wahl dar. Dann ist eine Aussage nur mittels biochemischem Test möglich, er kann ohne Familienanalyse an jeder beliebigen Person durchgeführt werden.

Um die Aussagekraft dieses Tests zu optimieren sind noch immer weitgehende Festlegungen zu treffen. Die folgende kritische Auseinandersetzung mit verschiedenen Aspekten des von Knorr et al. (30) entwickelten Heterozygotentests soll ein Beitrag zur Verbesserung der Aussagekraft dieses Tests sein.

Bei der Durchführung des Heterozygotentests zeigen verschiedene Autoren die unterschiedlichsten methodischen Ansätze. So wird bei der Stimulation mit ACTH eine einmalige Bolusinjektion (LOBO) (41) ebenso beschrieben wie eine 6-stündige Dauerinfusion von ACTH (LEVIN) (40). Dabei unterscheiden sich die zur Stimulation verwandten ACTH-Mengen, auch der zeitliche Abstand zur nachfolgenden Blutentnahme und deren Häufigkeit variieren erheblich. Man muß sich bei dieser methodischen Vielfalt darüber im Klaren sein, daß die Anwendbarkeit des Heterozygotentests neben seiner Zuverlässigkeit auch von seiner praktischen Durchführung abhängt. Wegen der durch die Gabe von Dexamethason am Abend vor dem Stimulationstest für den Probanden entstehenden Beschwerden haben wir uns entschlossen, auf die Dexamethasongabe zu verzichten, obwohl auf Grund des HLA-Vergleichs bei WEIL et al. (74) ersichtlich ist, daß sicher heterozygote Träger für AGS ohne vorherige Dexamethasongabe beim biochemischen Test außerhalb des sicher pathologischen Bereichs lagen. Wir mußten uns daher entschließen, zwischen dem pathologischen Wertebereich und dem Normalbereich einen als Überlappungsbereich bezeichneten Bereich einzufügen, der sowohl Heterozygote mit niedrigem 17-OH-P.-Anstieg als auch AGS-Gesunde mit einem über dem Normbereich liegenden 17-OH-P.-Anstieg ent-

hält. Winkel et al. (75) und Gourmelen et al. (24) stellen dar, daß bei Frauen, bei denen der Stimulations-test während der Follikelphase durchgeführt wurde, kein Überlappungsbereich entsteht, im Gegensatz zur Durchführung des Tests während der Lutealphase. Obwohl wir Frauen nur während der Follikelphase getestet haben, haben wir uns auch bei diesen für die Beibehaltung eines Überlappungsbereichs entschieden.

Bei der folgenden kritischen Auseinandersetzung mit den mittels des Heterozygotentests gewonnenen Ergebnissen muß man vorab bedenken, daß die experimentell erhaltenen Werte neben einer ordnungsgemäßen laborchemischen Auswertung Ausdruck einer zuverlässigen Testdurchführung sind. Folgende Faktoren erscheinen uns dabei besonders erwähnenswert: Da der Stimulationstest mit einer Menge von nur 0,25 ml synthetischem ACTH durchgeführt wird, ist es von äußerster Wichtigkeit, daß diese definierte Menge zu Beginn der Stimulation ausschließlich intravasal gelangt. Es ist also Sorge zu tragen, daß keine paravasale Injektion erfolgt, die eine verzögerte Synacthenresorption und dadurch eine verspätete Stimulation bewirken würde, und daß kein ACTH aus der Funktionsstelle ausfließt. Dies kann man unserer Erfahrung nach durch ein kurzzeitiges Belassen der Kanüle in der Funktionsstelle nach der Injektion erreichen, andernfalls ist mit dem Austreten einer Teilmenge Synacthen zu rechnen. Bedenkt man, daß man einem Tropfen das Volumen von 0,03 ml zumißt, so würde nur ein Tropfen Verlust bereits eine Verringerung von ca. 10% der Stimulationsmenge mit den entsprechenden Auswirkungen auf das Stimulationsergebnis bedeuten.

Bei unserem Versuch, klinisch festgestellte Symptome mit den Werten des Heterozygotentests in Bezug zu setzen, erkannten wir folgende Problematik: Für verschiedene der von uns gewählten Symptome gibt es in der Literatur die unterschiedlichsten definitorischen Ansätze. So definiert NEWMARK et al. (49) Hirsutismus als überschießendes Wachstum der Gesichtsbehaarung. MARULIS et al (42) hingegen bezieht das Wachstum der gesamten androgenbedingten Sexualbehaarung mit ein und setzt somit einen deutlichen definitorischen Gegensatz zur Hypertrichose, die hier und allgemein in der Literatur (WERDER (72)) als überschießendes androgenunabhängiges Wachstum der Nicht-Sexualbehaarung beschrieben wird. Um die verschiedenen Ausprägungsgrade des Hirsutismus zu differenzieren, unterteilen ABRAHAM et al (2) in drei Gruppen, einer leichten, gemäßigten und einer schweren (mild, moderate, severe). Dabei ist nicht sicher gewährleistet, daß hypertrichote Erscheinungen nicht der Gruppe der leicht Hirsuten subsumiert werden und vice versa. Dies mag als Erklärung dafür dienen, daß bei 33 % der von uns untersuchten Hypertrichoten Mädchen ein pathologischer 17-OH-P.-Anstieg gefunden wurde. Ebenfalls dieser Gruppe zuzuordnen wären jedoch auch Mädchen mit sogenannter " acquired adrenal hyperplasie (AAH)" (NEW (48), NEWMARK (49), ROSENWAKS (60), LOBO (41), GOURMELEN (24), GLENTHOJ (23), BLANKSTEIN (7)), bei denen die Hypertrichose unbekannter Genese ist und deren einziges Symptom zum Untersuchungszeitpunkt erhöhte biochemische Werte sind und bei denen sich die typisch klinische Symptomatik erst im Laufe der Entwicklung einstellt. Möglicherweise sind bei unseren Ergebnissen auch Patienten mit sogenanntem "cryptic AGS" erfaßt (LEVIN (40), GABRILOVE (17), BOUCHARD (8)), bei denen trotz genetischer Anlage

keine klinische, sondern nur biochemisch erfaßbare Merkmalsausprägung erfolgt. Diesen beiden Sonderformen des AGS gilt derzeit ein besonderes wissenschaftliches Interesse und es steht zu erwarten, daß durch neue Erkenntnisse über sie unser Verständnis über das AGS erweitert werden wird.

Hirsutismus mit seinen verschiedenen Ausprägungsgraden ist das Symptom einer weiten Palette von Erkrankungen und noch häufiger ohne erklärbare Ursache zu diagnostizieren. In der Literatur findet man Angaben, daß bis zu 90 % der Hirsuten nur geringgradig erhöhte oder normale Androgenspiegel aufweisen und damit dem sogenannten idiopathischen Hirsutismus zugeordnet werden. (DEMISCH (12), FARBER (16), ETTINGER (15), GIVENS (21), SCHEUER et al. (63)) Man versucht die klinischen Erscheinungen dieses idiopathischen Hirsutismus mit erhöhter Reagibilität der jeweiligen Endorgane auf im Normbereich liegende androgenvermittelte Stimulation zu erklären. (MAUVAIS (44)). Die oben erwähnte Zahl von 90% idiopathischem Hirsutismus steht zunächst im Gegensatz zu den von uns gefundenen Ergebnissen, bei denen 21 % der Hirsuten einen 17-OH-F.-Anstieg im sicher pathologischen Bereich und 9 % der untersuchten Hirsuten einen solchen im Überlappungsbereich hatten. Faßt man die beiden Bereiche zusammen, so ergibt dies einen Anteil von 30 % Hirsuten, bei denen Werte über dem Normalbereich gemessen wurden. Dieses Ergebnis liegt zwischen den Angaben von LOBO et al. (41), der 20 % der von ihm untersuchten Hirsuten dem heterozygoten AGS zuordnete und NEWMARK et al. (49), der diesen Anteil sogar mit 40 % festlegte. Bei den hier zitierten Hirsuten aus unserer Untersuchungsgruppe wurde jedoch keine Unterscheidung getroffen zwischen den sicher heterozygoten für AGS und Patienten mit Erkrankungen,

die das heterozygote AGS sowohl klinisch wie auch biochemisch weitgehend imitieren, wie z.B. die polyzystischen Ovarien (Stein-Leventhal-Syndrom) (LOBO (41), KIRSCHNER (35) und neuerdings das Hyperprolactinämiesyndrom (WERDER et. al. (72)). Andererseits scheint es auch durchaus möglich, daß beim Anteil des idiopathischen Hirsutismus Patienten verborgen sind, die in Wirklichkeit heterozygote Genträger für AGS sind und entweder noch nicht dem Heterozygotentest zugeführt wurden, oder zum Anteil derer gehören, deren genetische Eigenschaft durch den Heterozygotentest nicht nachweisbar ist. Für diejenigen Patienten, bei denen als Ursache ihres Hirsutismus ein heterozygoten AGS festgestellt wird, bedeutet dies die Möglichkeit zur kausalen Therapie mit Corticoiden. Erwähnenswert erscheint jedoch, daß die häufig gleichzeitig vorhandenen Symptome wie Zyklusstörungen und Fertilitätsstörungen sofort auf die Therapie ansprechen, die androgeninduzierte Behaarung jedoch trotz Normalisierung der Androgenspiegel weiterhin persistiert und kosmetisch befriedigende Resultate, wenn überhaupt, oft erst sehr nach längerem Behandlungszeitraum eintreten. (WERDER, (72), WAYN (71), GREENBLATT (25), ABRAHAM (2), RODRIGES (59), Nach der Definition von Werder et al. (72) ist durch das Vorhandensein einer Klitorishypertrophie die Grenze zum Virilismus überschritten und erhöhte Androgenspiegel sind obligat. Letzterem stehen unsere Ergebnisse entgegen, da wir das Symptom Klitorishypertrophie sowohl mit als auch ohne erhöhte 17-OH-P.-Werte fanden. Das Symptom der prämaturen Pubarche wird in vielen Lehrbüchern als noch unbekannter Genese dargestellt. AUGUST et. al. (4) fanden bei keinem der untersuchten Kinder mit prämaturer Pubarche einen erhöhten 17-OH-P.-Spiegel. Wir haben im Gegensatz dazu jedoch festgestellt, daß die prämatüre Pubarche wegen ihrer häufigen Verknüpfung mit einem positiven Heterozygotentest das auffälligste Symptom des heterozygoten AGS darstellt.

Bei der Überprüfung der Zuverlässigkeit des Heterozygotentests für AGS ist bisher in der Literatur nur der Weg beschrieben, daß man die Eltern homozygot an AGS erkrankter Kinder dem Test unterzog, da nach den Vererbungsgesetzen sicher heterozygote Genträger in dieser Gruppe sein mußten. Auf Grund der verbesserten Testrahmenbedingungen und einer genaueren Kenntnis der Interpretationsmöglichkeiten der Testergebnisse konnte erstmals der Versuch gewagt werden, den Vererbungsweg des heterozygoten Gens für AGS aufzuzeigen. Ein positives Testergebnis bei einem Elternteil hat gleichzeitig zur Folge, daß das auf heterozygoten AGS hinweisende Testergebnis bei der Tochter mit größerer Sicherheit als AGS-spezifisch interpretiert werden darf. Die von uns erhaltenen Testergebnisse zeigen ein sehr homogenes Bild bezüglich der Aufteilung zwischen den Müttern und Vätern. Bei der beim AGS nicht geschlechtsgebundenen Vererbung muß dies als Grundvoraussetzung gefordert werden.

Das Ergebnis, daß mittels des Synacthentests bei 77 % der heterozygoten Mädchen eine Zuordnung zu einem der Elternteile möglich ist, korreliert sehr gut mit den in der Literatur angegebenen Zahlen für die Aussagekraft des Tests. In den Arbeiten von KNORR (31), WEIL (74), GUTTEI (27), GAREIS (18), NEW (48), ROUX (61), SOLOMON (65), waren zwischen 70 und 80 % der Heterozygoten Genträger mittels des Synacthentests erfaßbar.

Da bei 11 % der von uns getesteten Elternpaare beide Eltern sicher pathologische Testergebnisse hatten, und bei 50 % ihrer Kinder somit ein homozygoten AGS anzunehmen ist, muß man die Frage aufwerfen, ob es sich bei den von uns als mutmaßlich heterozygote Genträger eingestuften Mädchen sich nicht in Wirklichkeit um

homozygote Genträger handelt, die allerdings nur an der sogenannten "mild"-(AAH) oder "cryptic-Form" des AGS erkrankt sind.

Bei den 6 Elternpaaren heterozygoter Mädchen, die jeweils beide im Normbereich des Tests lagen, muß neben der nicht hundertprozentigen Aussagefähigkeit des Tests auch diskutiert werden, ob es sich bei deren Töchtern nicht in Wirklichkeit um die idiopatische virilisierende Erscheinungsform handelt, oder ob es sich nicht tatsächlich um die Manifestation eines Stein-Leventhal-Syndroms handelt.

Zu den Gültigkeitskriterien eines Tests gehört dessen Reproduzierbarkeit. Diese testtheoretische Prämissen erfährt dort ihre Beschränkung, wo der Test einen Eingriff in die körperliche Integrität bedeutet. Uns war diese ethische Überlegung beschränkendes Moment bei unserer Absicht, die Reproduzierbarkeit des Heterozygotentests für AGS an der gleichen Testperson in kurzen Zeitabständen nachzuweisen.

Die statistische Auswertung unserer Ergebnisse zeigte eine erfreulich hohe Reproduzierbarkeit des Tests. Die trotzdem vorhandenen Schwankungen bei einzelnen Testungen sind sicher auch Ausdruck der oben dargelegten Selbstbeschränkung. Die Entwicklung der von uns ausgewählten Mädchen folgte in dem vierjährigen Beobachtungszeitraum ihrem biologischen Verlauf. Es sind während dieser Zeit sicher einige Mädchen in die Pubertät gekommen oder haben die Geschlechtsreife erreicht. ABRAHAM et al. zeigen auf, daß bei geschlechtsreifen Frauen in der Lutealphase von einem erhöhten Normbereich auszugehen ist. Dies erlaubt die Annahme, daß auch Heterozygote für AGS ab Menstruationsbeginn in der Lutealphase steigende Werte zeigen. Dies und die nicht vorgenommene Einteilung in entwicklungsgleiche Gruppen erklärt einen Teil der Schwankungen in unseren Testergebnissen. Man muß annehmen, daß bei Durchführung unserer Untersuchung mit entsprechender

Gruppenaufteilung eine Reproduzierbarkeit auf noch höherem Wahrscheinlichkeitsniveau erreicht worden wäre.

Da die Testungen nicht in normierten Zeitabständen möglich waren, sind die erhaltenen Testunterschiede nicht auf Grund ihres absoluten Wertes, sondern in Form unserer Einteilung in einen Normal-, Überlappungs- und pathologischen Bereich ausgewertet worden.

Während der Auswertung unserer Ergebnisse hat die AGS-Forschung einen weiteren Schritt gemacht.

NEW (47), PANG (52), LORENZEN (39), LEWIN (40), SÓLYOM (66) beschrieben ein Untersuchungsverfahren, zur pränatalen sowie Neugeborenen Screening-Diagnose für homozygoten AGS. Trotz der damit verbundenen Verbesserung der Therapiechancen bleibt die Prävention durch den Heterozygotentest " die " Methode der Wahl.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Der von Knorr und anderen entwickelte Heterozygoten-test, mit Bestimmung des Anstiegs von 17-OH-Progesteron nach intra venöser Synacthengabe, wurde bei 181 Mädchen mit äthiologisch unklarer Hypertrichose, Hirsutismus, Klitorishypertrophie und prämaturer Pubarche angewandt.

1. Dabei stellte sich die Prämatüre Pubarche als das Symptom mit der größten Hinweiskraft für heterozygoten AGS heraus, indem jedes zweite der 36 untersuchten Mädchen mit prämaturer Pubarche biochemisch auffällige Werte im Synacthentest zeigte. Von 107 Mädchen mit Hirsutismus ergab sich nur bei jedem fünften Mädchen auch ein biochemischer Anhalt für ein heterozygoten AGS.

Die Symptome Hypertrichose und Klitorishypertrophie erbrachten jeweils in jedem dritten Fall einen pathologischen 17-OH-Progesteron-Anstieg.

2. 52 Eltern (26 Elternpaare) von 26 klinisch und biochemisch auffälligen Mädchen wurden ebenfalls mittels Synacthentest auf Heterozygotie für AGS untersucht. Insgesamt ergaben 77 % der untersuchten Eltern auffällige Werte im Synacthentest, 54 % davon waren im sicher pathologischen Bereich, 23 % im Überlappungsbereich. Nur weitere 23 % lagen sicher im Normalbereich. Damit konnte bei 54 % der heterozygoten AGS-Kinder die Heredität des Enzymdefektes durch Nachweis der Heterozygotie bei wenigstens einem Elternteil oder beiden Eltern bestätigt werden.

3. Bei 30 Mädchen, die 2 - 4 mal wiederholt getestet wurden, ergab der Wilcoxon-Test (Matched pair signed rank test) mit 99 %-iger Wahrscheinlichkeit keine systematischen Unterschiede zwischen den Meßwerten. Die Wahrscheinlichkeit, daß sich die Werte um mehr

als 1% unterscheiden, ist $\leq 0,01$.

Damit wurde gezeigt, daß das Testergebnis bei mehrfacher Testung statistisch signifikant unverändert bleibt, der Test also reproduzierbar ist.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

1. ABRAHAM, G. E., ODELL, W. D., SWERDLOFF, R. S.
and HOPFER:
Simultaneous Radioimmunoassay of Plasma FSH, LH,
Progesterone, 17-Hydroxyprogesterone, and Estradiol-17 β during the Menstrual Cycle.
J. clin. Endocr. 34 (1972) 312
2. ABRAHAM, G. E., MAROULIS, G.B., BUSTER, J. E.
CHANG, R. J., MARSHALL, J. A.:
Effect of dexamethasone or serum cortisol and
and androgen levels in hirsute patients.
Obstet. Gynecol 47 (1976) 395
3. ABRAHAM, G. E.:
Ovarian and adrenal contributions to peripheral
androgens during the menstrual cycle.
Endocrinol Metab. 39 (1974) 340
4. AUGUST, G.P., HUNG, W., MAYES, D.M.:
Plasma androgens in premature pubarche:
Value of 17 hydroxyprogesterone in differentiation
from congenital adrenal hyperplasia.
J. Pediatr. 87 (1975) 246
5. BIDLINGMAIER, F. und KNORR, D.:
Immunologische Methoden der Steroidbestimmung.
Beckmann Report 1 (1972) 11
6. BIDLINGMAIER, F., WAGNER-BARNACK, M., BUTERANDT, O.
und KNORR, D.:
Plasma Estrogens in Childhood and Puberty under
Physiologie and Pathologie Conditions.
pediat. Res. 7 (1973) 901

7. BLANKSTEIN. J., FAIMAN, C., REYES, F.I. SCHROEDER.M.
and WINTER, J.S.D.:
Adult-onset familial adrenal 21-hydroxylase deficiency.
Am.J.Med. 68 (1980) 441
8. BOUCHARD, P., KUTTEM, F., MOWSZOWISC, J.:
Congenital adrenal hyperplasia due to partial
21-hydroxylase deficiency; a study of five cases.
Acta Endoc.96 (1981) 107
9. BLUNCK, W.:
Das adrenogenitale Syndrom.
Deutsches Ärzteblatt 43 (1972) 2779
10. BONGIOVANNI, A. M., EBERLEIN, W.:
Defective Steroidal Biogenesis in Congenital
Adrenal Hyperplasia.
E. Mead Johnson Award Adresses.
Pediatrics 21 (1958) 661
11. BONGIOVANNI., A.M., EBERLEIN, W., GOLDMAN,A.,
NEW, M.:
Disorders of Adrenal Steroid Biogenesis.
Resent Progr. Hormone Res. 23 (1967) 375
12. DEMISCH K., MAGNET, W., NEUBAUER, M. SCHÖFFLING,k.:
Untersuchungen über das Verhalten der Androgene im
Plasma hirsuter Frauen.
Dtsch. Med. Wochenschr. 100 (1975) 1117
13. CHILDS, B., GRUMBACH, M.M., VAN WYK, J.J.:
Virilizing adrenal hyperplasia. A genetic and
hormonal study.
J. Clin. Invest. 35 (1956) 213

14. DUPONT, B., OBERFIELD, E. E., LEE, T. D. and
LEVINE, L.S.:
Close genetic linkage between HLA and congenital
adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency).
Lancet 2 (1977) 1309

15. ETTINGER, B. von WERDER, K., THENAERS, G.C.
FORSHAM, P.H.:
Plasmatestosteronstimulations-suppressiondynamies
in hirsute women.
Am.J. Med. 51 (1971) 170

16. FARBER, M. MILLAN, V.G. TURKSOY, R.N. MITCHELL, G.W.:
Diagnostic evaluation of hirsutism in woman.
Clin. Obstet. Gynecol. 20 (1977) 1

17. GABRILOVE, J.L., SHARMA, P.C., DORFMANN, R.I.:
Adrenocortical 11 B-hydroxylase deficiency and
virilism first manifest in the adult woman.
N.Engl. J. Med. 272 (1965) 1189

18. GARREIS, F.J., LEE P.A.:
Heterozygous Carriers of 21-Hydroxylase Deficiency
Adrenal Hyperplasia.
University Park Press Baltimore London, Tokio, (1977)

19. GEMELLI, M., DE LUCA, F., BARBERIO, G.:
Hypoglycemia and congenital adrenal Hyperplasia.
Acta Paediatr. Scand. 68 (1979) 285

20. GIVENS, A. R. , ANDERSEN, R.N., RAGLAND, J. B.,
WESER, W.I., and UMSTOT, E.S.:
Adrenal funktion in Hirsutismus, I. Diurnal change
and response of plasma androstenedione, testosterone,
17- Hydroxyprogesterone, cortisol, LH and FSH to
dexamethasone and 1/2 unit of ACTH.
J. Clin. Endocr. Metab. 40 (1975) 988

21. GIVENS, J.R. :
Hirsutism and hyperandrogenism.
Adv. Intern. Med. 21 (1976) 221

22. GIVENS, J. R. , ANDERSEN, R.N. UMSTOT, E.E. :
Clinical findings and hormonal responses in
patients with polycystic ovarian disease with
normal versus elevated LH levels.
Obstet. and Gynec. 47 (1976) 221

23. GLENTHOY, A. DAMKJÆR, N.:
Congenital adrenal hyperplasia: final diagnosis
in adult age in three patients.
Acta endocrin. 93 (1980) 94

24. GOURMELEN, M., PHAM-HUU-TRUNG, M.T. GILARD, M.G.:
17-OH-Progesteron in the cosyntropin test:
Results in normal and hirsute women and in mild
congenital adrenal hyperplasia.
Acta endocrin. 90 (1979) 481

25. GREENBLATT, R.B. :
Cortisone in treatment of the hirsute woman.
Am.J. Obstet. Gynecol. 66 (1953) 700

26. GLEISPACH, H., BERGER, H., GLATZL, J., RÜSSLER, H.,
TSCHAGER, E.:
Pregnantriolon-Ausscheidung nach ACTH-Stimulie-
ring bei mutmaßlich heterozygoten Merkmalsträgern
eines 21-Hydroxylasendefektes.
Pädiatrisch und Pädiatrie 6 (1971) 287

27. GUTAI, A., KOWANSKI, A.A. and EIGEN, C.J.:
The detection of the heterozygous carrier for
congenital virilizing adrenal hyperplasia.
A.pediat. 90 (1977) 924

28. HOMOKI, A., FAZEKAS, A.T. and TELLER, W.H.:
Urinary Excretion of Pregnantriolone in Parents
of Children with 21-Hydroxylase Deficiency
before and after stimulation with Adrenocortico-
tropic hormone.
Eds. Congenital Adrenal Hyperlasia, Baltimore
(1977) 479
29. KNORR, D. and BUTENANDT, O.:
Gas liquid Chromatographie Investigations in
Homozygote and Heterozygote Persons with Congenital
Adrenal Hyperplasia.
Acta Paediat. Scand. 58 (1969) 203
30. KNORR, D., BIDLINGMAIER, F., BUTENANDT, O.,
VON SCHNAKENBURG, K. and WAGNER, W.:
Test for heterozygosity of congenital adrenal
hyperplasia.
University Park Press (1977) 495
31. KNORR, D., BIDLINGMAIER, F., BUTENANDT, O.,
VON SCHNAKENBURG, K. and WAGNER, W.:
A test for heterozygosity in congenital adrenal
hyperplasia.
Pediatri. Res. 9 (1975) 681
32. KNORR, D.:
Störungen der sexuellen Differenzierung
Internist 20, (1979) 85-94
33. KRENSKY, A.M., BONGIOVANNI, A.M. MARINO, J.,
PARKS, A. and TENORE, A.:
Identification of heterozygote carriers of congeni-
tal adrenal hyperplasia by radioimmunoassay of
serum 17-OH- progesterone.
A- Pediat. 90 (1977) 930

34. HATCH, M.D., ROSENFELD, R., M. D. MOON, H.,
TREDWAY D.M.D.:
Hirsutism: Implications, etiology and management
Am.J. Obstet.Gynecol. 7 (1981) 140
35. KIRSCHNER, M.A., ZUCKER, K. JESPERSEN, D.:
Idiopathic hirsutism - an ovarian abnormality.
N.Engl. J. Med. 294 (1976)637
36. LABHART:
Klinik der Inneren Sekretion
1978
37. LEE, F.A., and GAREIS, F.A.:
Evidence for partial 21- hydroxylase deficiency
among heterozygote carriers of congenital adre-
nal hyperplasia.
A. clin. Endocr. 41 (1975) 415
38. LORENZEN, F.S. PANG, M.I. NEW, M.I., DUPONT, M.
LEVINE L. S.:
Hormonal phenotype and HLA-genotype
in families of patients with congenital adrenal
hyperplasia
Pediater. Res. 13 (1979) 1356
39. LORENZEN, PANG, NEW, M. I. DUPONT, D. :
Hormonal studies in CAH-families
JCE & M 3 (1980) 50
40. LEVINE, L. S., DUPONT, F., LORENZEN, F., PANG, S,
NEW, M.I.:
Genetic and Hormonal Characterization of Cryptic
21-Hydroxylase Deficiency
J. of clin. Endocr. and Metab. 53 (1981) 1193

41. LOBO, R. A., GOLBELSMANN, U.:
Adult manifestation of congenital adrenal hyperplasia
due to incomplete 21-hydroxylase deficiency
mimicking polycystic ovarian disease.
Am.J. Obstet. Gynecol. 6 (1980) 158
42. MAROULIS, G.B.:
Evaluation of Hirsutism and Hyperandrogenemia.
Fert. and Ster. 3 (1981) 36
43. MAUTHE, H., LASPE, H., KNORR, D.:
Zur Häufigkeit des kongenitalen adrenogenitalen
Syndroms.
Klin. Pädiat. 189 (1977) 172
44. MAUVAIS-JARVIS, P.:
Androgen metabolism in human skin: Mechanism of
control. In: Androgens and antiandrogens. Martini, L.
(eds). p. 229. New York: Raven Press (1977)
45. MURKEN, J.D., CLEVE, H.:
Humangenetik.
Enke, Stuttgart (1975)
46. NEW, I.M.:
Present Status of Prenatal Diagnosis of Congenital
Adrenal Hyperplasia
University Park Press Baltimore London, Tokio (1977)
47. NEW, I.M., LORENZEN, F., FANG, S., DUPONT, B., LEVINE, S.:
"Acquired" adrenal hyperplasia with 21-hydroxylase
deficiency is not the same genetic disorder as
congenital adrenal hyperplasia.
J. Clin. Endocrin. Metab. 48 (1979) 356

48. NEW, M.I., DUPONT, B., PANG, S., POLLACK, M., LEVINE, S.:
An Update of Congenital Adrenal Hyperplasia.
Recent Progress in Hormone Research, (1981) 37
49. NEWMARK, S., DIUHY, R., GORDON, W., POCHI, P., LESLIE, R.:
Partial 11- and 21-hydroxylase deficiencies in
hirsute women.
Am.J.Obstet.Gynecol. 6 (1977) 127
50. NETTER, F.
Farbatlant der Medizin Band 3
Thieme (1978)
51. NISENBAUM, J.:
Normalwerte im Kindes- und Erwachsenenalter
Inaugural-Dissertation aus der Kinderklinik (1979)
52. PANG, S., HOTCHKISS, A.L., DRASH, L., LEVINE, S.,
NEW, M.I.:
Microfilter paper method for 17-hydroxyprogesterone
radioimmunoassay: its application for rapid
screening for congenital adrenal hyperplasia.
J.Clin Endo. Metab. 45 (1977) 1003
53. PHAM-HUH-TRUNG, M.T., RAUX, M.C., GOURMELEN, M.,
BARON, M.G. and GIRARD, F.:
Plasma aldosterone concentrations related to 17a-
Hydroxyprogesterone in congenital adrenal hyper-
plasia.
Acta Endocr. (Kbh.) 82 (1976) 572
54. PHAM-HUH-TRUNG, M.T., GOURMELEN, M., GIRARD, F.:
The simultaneous assay of Cortisol and 17a-Hy-
droxyprogesterone in the plasma of patients with
CAH.
Acta Endocr. (Kbh.) 74 (1975) 316

55. PRADER, A.:
Die Häufigkeit des kongenitalen adrenogenitalen
Syndroms.
Helv. paediat. Acta 13 (1958) 426
56. PRADER, A., ANDERS, G.A., HABICH, H.:
Zur Genetik des kongenitalen adrenogenitalen
Syndroms (virilisierende Nebennierenhyperplasie).
Helv. paediat. Acta 17, Fasc. 4/5 (1962) 271.
57. QUAZI, Q., HILL, A., THOMPSON, M.:
Steroid Studies in Parents of Patients with
Congenital Virilizing Adrenal Hyperplasia.
Acta. clin. Endocr. 33 (1971) 23
58. QUAZI, Q., THOMPSON, M.:
Incidence of salt-losing form of congenital
virilizing adrenal hyperplasia.
Arch. Dis. Childh. 47 (1972) 302
59. RODRIGUEZ-RIGAU LJ, SMITH KD, TCHOLAKIAN, R.K.,
STEINBERGER, E.:
Effect of prednisone on plasma testosterone
levels and on duration of phases of the menstrual
cycle in hyperandrogenic women.
Fertil Steril 32 (1979) 408
60. ROSENWAKS, PETER, A., LEE, F.A., MIGEON, J.:
An attenuated form of congenital virilizing adrenal
hyperplasia.
J. clin. endocr. Metab. 49 (1979) 335
61. ROOZ, HEN., LOKAS, B., FOREST, M.G.:
Congenital adrenal hyperplasia caused by 21-hy-
droxylase deficiency; plasma 17- α -hydroxyprogesterone
in Patients relatives.
University Park Press, Baltimore, London, Tokio (1977)

62. SAX, S.:
Angewandte Statistik.
Springer Verlag, 5. Auflage (1978)
63. SCHEUER, A., MÜLLER, R., GERDES, H.:
Die Differentialdiagnose des hirsutismus.
Dtsch. Med. Wochenschr. 103 (1978) 992
64. SCHINDLER, E.:
Die Androgene der Frau
Sexualmed. 11/1976
65. SOLOMAN, A., KAPLAN, B. LIPPE, M. PARLOW, A.:
17-Hydroxyprogesterone, Progesterone, Estradiol,
and Testosterone in Congenital Adrenal Hyperplasia.
University Park Press, Baltimore, London, Tokio, (1977)
66. SÖLYÖM, J., SZOMBATHY, G.:
17-OH-Progesteron-concentration in blood dried
on filter paper.
Acta Paediatr. Scand. 70 (1981) 913
67. STROTT, C.A., LIPSETT, M.B.:
Measurement of 17-hydroxyprogesterone in human
plasma.
J.clin.Endocr. 33 (1971) 542
68. STROTT, C.A., YOSHIMI, T., LIPSETT, M.:
Plasma progesterone and 17-hydroxyprogesterone
in normal man and children with congenital adrenal
hyperplasia
J. clin. Invest. 48 (1969) 930

69. TERENCE, J., JENNINGS, A., GRANT, W., LIDDLE and BUKH, M.:
Pregnenolone, 17-OH-Pregnenolone, and Testosterone in Plasma of Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia.
J. clin.endocrinol.Metab. 42 (1976) 918
70. VERMEULEN, A., and VERDONCK, L.:
Radioimmunoassay of 17- β -Hydroxy-5- α -Androstan-3-One, 4-Androstene-3, 17-Dione, Dehydroepiandrosterone, 17-Hydroxyprogesterone and Progesterone and its Application to Human Male Plasma.
A. Steroid Biochem. 7 (1976) 1.
71. WAYN, A., STRINGHAM, J.D., WILSON, D. E.:
Plasma 5 α -Reduced. Androgens in men and hirsute women: Role of Adrenal and Gonads.
J. of clin.Endocr. Metab. 48 (1979) 969
72. WERDER von K., GOEBEL, R., MÜLLER, O.A.:
Hirsutismus; Ursachen, Diagnostik, Therapie.
Der Internist, 20, (1979) 75-84
73. WEIL, J., BIDLINGMEIER, F., SIPELL, W.G., BUTENANDT, O., and KNORR, D.:
Comparison of two tests for heterozygosity in congenital adrenal hyperplasia (CAH).
Acta Endocrinol(Kbh) 91 (1979) 109
74. WEIL, J.:
Biochemischer Test zur Erkennung der heterozygoten-Genträger; HLA-Typisierung zur Erkennung der heterozygoten Genträger.
Inaugural-Dissertation aus der Kinderklinik der Universität München (1979)

75. WINKEL, C.A., PARKER, C.R., MAC DONALD:
Production Rate of Deoxycosterone in Woman
during the Follicular and Luteal Phases of the
Ovarian Cycle.
J. clin. Endocrin.Metab. 51 (1980) 1316
76. YASUO AKAMINE, YEN-ICHI-KATO:
Studies on change in the concentration of serum
adrenal androgens in pubertal twins.
Acta Endocr. 93(1980) 356
77. ZACHMANN,M., FRADER, A.:
Unusual Heterozygotes of Congenital Adrenal
Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency.
Acta Endocrin. 87 (1978) 557-565
78. CLEVELAND,W.W.,NIKIZIC,M.,MIGION C.J.:
After inhibition of 11- β -hydroxylase there are
no differences in the urinary excretion of cortisol
between CAH-parents and controls.
J.clin.Endocr. 22(1962)281
79. FEDERMANN,D.D.:
Abnormal sexual development. A genetic and
endocrine approach to differential diagnosis.
Philadelphia, London: W.B.Saunders Company(1967)
80. GARDNER,L.I.:
Endocrine and genetic diseases of childhood and
adolescence. Philadelphia, London, Toronto:
W.B. Saunders Company(1975)
81. HUFFMANN, J.W.:
The gynecology of childhood and adolescence.
Philadelphia, London, Toronto:
W.B. Saunders Company (1968)

82. RÖSLER, A. LEVINE, L. S. SCHNEIDER, D., NOVOGRODER, M.
and NEW, M.:

The Interrelationship of Sodium Balance,
Plasma Renin Activity and ACTH in Congenital
Adrenal Hyperplasia.

J. clin. Endocr. 45 (1977) 500

LEBENS LAUF

Am 26. Juli 1949 wurde ich in Hub bei Wasserburg am Inn als Tochter des Landwirts Johann Mauer und seiner Ehefrau Therese geboren.

Nach dem Besuch der Grund- und Realschule absolvierte ich 1968 eine kaufmännische Lehre und trat 1968 in das Abendgymnasium Marburg an der Lahn ein, wo ich 1971 die Reifeprüfung ablegte.

Von 1971 bis 1975 studierte ich Sozialpädagogik an der Fachhochschule München und schloß 1975 mit dem Diplom ab.

Im Wintersemester 1976 begann ich an der Ludwig Maximilians-Universität in München das Medizinstudium. Nach naturwissenschaftlicher und ärztlicher Prüfung erhielt ich im Mai 1982 die Approbation.

Von Mai bis September 1982 arbeitete ich als Assistentin im Krankenhaus des Roten Kreuzes in München auf einer inneren Abteilung.

Seit März 1983 bin ich Assistentin in der chirurgisch-gynäkologischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Haag/Obb.

